

**Über angeborene Schäden der akustischen Sphäre
unter besonderer Berücksichtigung
der Embryopathien**

Theodore Weig geb. Siewka



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER KINDER-POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. G. WEBER

ÜBER ANGEBORENE SCHÄDEN DER AKUSTISCHEN SPHÄRE
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER EMBRYOPATHIEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Theodore Weig geb. Siewka

aus

Paderborn

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter Privatdozent Dr. Th. HELLBRÜGGE

Mitberichterstatter: Professor Dr. G. WEBER

Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juni 1958

MEINEM LIEBEN VERSTORBENEN VATER
UND MEINER GUTEN MUTTER
IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Taubheit

II. HAUPTTEIL

"Angeborene Schäden der akustischen Sphäre
unter besonderer Berücksichtigung der Embryopathien"

A. Gegenüberstellung der angeborenen und erworbenen
Taubheit nach pathologisch-anatomischen und
ätiologischen Gesichtspunkten

B. 1. Röteln als mögliche Ursache für die Entstehung
der konnatalen Taubheit

2. Symptome der Rötelnembryopathie

3. Zahlenmässige Aufteilung der Hauptsymptome
nach katamnестischen Untersuchungen verschie-
dener Autoren

4. "Fahrplan" für Rötelnembryopathie

5. Mitteilungen aus dem Schrifttum über Fälle
von kindlichen Entwicklungsstörungen nach
mütterlicher Rubeolenerkrankung während
der Schwangerschaft

6. Statistische Angaben

7. Zusammenfassung der Fälle von Gehörschädi-
gungen

C. Embryopathien nach anderen Viruskrankheiten

1. Mitteilung der Fälle

- a) Mumps
- b) Varicellen
- c) Mononucleosis infectiosa
- d) Masern
- e) Hepatitis epidemica
- f) Herpes zoster
- g) Influenza
- h) Pocken
- i) Poliomyelitis acuta anterior

2. Statistische Angaben

D. Histologische Ohrbefunde

E. Placenta - als Schranke oder Weg ?

F. Andere für die Entstehung der angeborenen Taubheit in Frage kommende Noxen

- 1. Strahleneinwirkung
- 2. Experimentell-operative Eingriffe
- 3. Chemische Giftwirkung
- 4. Physikalische Momente
- 5. Sauerstoffmangel
- 6. Infektiöse Agentien
- 7. Alimentäre Mangelschäden und psychisches Trauma
- 8. Stoffwechselstörung; abnorme hormonelle Einflüsse
- 9. Kropfnoxe

G. Pathogenetische Betrachtung

III. Eigene Untersuchungen

A. Methodik

B. Statistische Auswertung der Ergebnisse

C. Diskussion

IV. Bekämpfung und Prophylaxe der Embryopathien, insbesondere der Virusembryopathien

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

Von den verschiedenartigen angeborenen Missbildungen hat die Taubstummheit von jeher ein besonderes ärztliches Interesse erweckt. Aber im Altertum wie im Mittelalter hielt man Taubstumme für nicht bildungsfähig und trug nicht selten sogar religiöse Bedenken, diesen gekennzeichneten Menschen zu helfen. Dass das Unvermögen zu sprechen beim Taubstimmen nur eine Folge der Gehörlosigkeit darstellt, wurde im 16. Jahrhundert erstmalig von dem in Bologna lebenden Arzt und Philosophen CARDANO erkannt.

Die Schädigungen des Gehörorgans sind in vieler Hinsicht untersucht worden und als Ursache konnten die verschiedensten Faktoren bestimmt werden. In den vergangenen Jahren wurde insbesondere hereditären Einflüssen eine dominierende Rolle zugewiesen. Die angeborene Taubheit galt bevorzugt als Erleiden.

Diese Ansicht musste in den letzten 20 Jahren auf Grund der Entdeckungen der Australier GREGG und SWAN, nach denen auch harmlose mütterliche Erkrankungen während der Schwangerschaft zu einer angeborenen Schädigung der akustischen Sphäre führen können, erheblich revidiert werden.

Seitdem sind im Schrifttum von vielen Autoren auch Schädigungen des Gehörorgans beschrieben worden. Über diese Erkenntnisse soll im Folgenden im Zusammenhang berichtet werden. Darüber hinaus sollen die Ergebnisse eigener katamnestischer Untersuchungen über die Ursachen angeborener Taubheit von Kindern an den bayerischen Taubstummenschulen mitgeteilt werden.

Zum besseren Verständnis insbesondere der katamnestischen Untersuchungen seien zunächst die Ursachen über die Taubheit kurz skizziert.

Bekanntlich unterscheidet man die im Leben erworbene und die angeborene Taubheit. In beiden Fällen finden sich pathologisch-anatomische Veränderungen fast ausnahmslos im Labyrinth und im Gehörnerven.

Bei der angeborenen Taubheit handelt es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um eine Zerstörung des Innenohres, insbesondere des membranösen Labyrinthinhaltes, des Sinnesepithels oder des Nervus acusticus. Das Mittelohr ist in der Regel unverändert.

Im einzelnen werden in der Literatur folgende pathologische Veränderungen beschrieben: Verengung oder Verschluss der Fenestrischen, Verdickung der Stapesplatte, Verlötung des langen Ambosschenkels mit der Umgebung, Fehlen des Musculus stapedius. Am Labyrinth handelt es sich bei der angeborenen Taubheit entweder um Aplasie des ganzen Labyrinths (die mediale Paukenhöhlenwand liegt der hinteren Schädelgrube an) oder um solche Fälle, bei welchen das knöcherne und häutige Labyrinth zwar angelegt ist, das Epithel einzelner Abschnitte des endolymphatischen Raumes aber degeneriert ist. Diese Epithelmetaplasie kann sich ausschliesslich auf die Membrana basilaris (Organon spirale Cortii) beschränken oder aber weiter ausgedehnt und mit Ektasie und Prolapszuständen der häutigen Labyrinthwände der Schnecke kombiniert sein. Der Vorhof-bogengangssystem kann von den degenerativ-atrophischen Veränderungen unberührt bleiben, zeigt sich bisweilen aber an ihnen beteiligt.

Die im Leben erworbene Taubheit kommt nach den einschlägigen Lehrbüchern durch Labyrinthkrankungen zustande, sei es tympanogen wie nach nekrotisierendem Scharlach oder nach Masern, die häufig mit doppelseitiger Otitis media und Labyrinthitis kompliziert sind, sei es postmeningitisch wie nach der epidemischen Cerebrospinalmeningitis, nach Scharlach, Masern, Mumps, Herpes zoster, Typhus, Influenza, Diphtherie, selten auch nach Pertussis und Varicellen. Hierbei entwickelt sich im Anschluss an die Meningitis eine Neuritis und oft eine Neuro-labyrinthitis. Auch Traumen - Lärm-, Knall- und Explosionstraumen und Verletzungen des Gehörorgans bei Schädelbasisbrüchen - bilden eine weitere ursächliche Möglichkeit zur Ertaubung im Leben. Hierzu sind auch die Geburtstraumen zu rechnen, bei denen es durch Blutung ins Labyrinth zu ausgedehnten Zerstörungen kommen kann. Relativ häufig kommt diese Art der Schädigung bei Frühgeborenen in Betracht.

Die angeborene Taubheit ist zu unterteilen in die erbliche und die intrauterin erworbene. Nach SCHWARZ ist die erbliche Taubheit ein idiotypisch bedingtes Leiden, dessen Manifestation von äusseren

Einflüssen unabhängig ist. Er unterteilt die erbliche Taubheit in

- a) die sporadische Taubheit
- b) die erbliche Innenohrschwerhörigkeit resp. -taubheit, früher als hereditär-degenerativ bezeichnet.

a) Die sporadische Taubheit folgt dem rezessiven Erbmodus, findet sich also mehr in den Seitenlinien als in der Ascendenz. Sie tritt nur in Erscheinung, wenn von den Eltern her zwei gleiche krankmachende Gene zur Vereinigung gelangt sind. Daraus erklärt sich, dass die direkten Nachkommen taubstummer Eltern nicht mit dem Gebrechen behaftet sein müssen, wie auch oft bei mehreren Kindern der gleichen Eltern angeborene Taubheit festgestellt werden kann, obwohl diese Eltern phänotypisch gesund sind. Nach den Untersuchungen HAMMERSCHLAGS (zit. nach DENKER), in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren, wird die sporadisch rezessive Taubstummheit besonders häufig in Ehen unter Blutsverwandten beobachtet. DE WILDE (nach EGMOND) gibt 1954 an, dass 7 % aller taubstummen Kinder von blutsverwandten Eltern abstammen.

Der Grad der Blutsverwandtschaft spielt eine untergeordnete Rolle, da sich die Belastung durch viele Generationen hindurch weiter vererben kann, ohne in Erscheinung zu treten. Es ist nicht ohne Bedeutung, dass bei dieser Form der Taubstummheit oftmals gleichzeitig eine Retinitis pigmentosa vorhanden ist; nach SCHWARZ etwa bei 8-10 %.

b) Die erbliche Innenohrschwerhörigkeit bzw. -taubheit, die nur in den schwersten Fällen schon angeboren ist, sich sonst erst im späteren Leben entwickelt und dann alle Frequenzen umfasst, wird nach dominantem Erbmodus weitergetragen. Bei diesem Erbgang genügt ein krankmachendes Gen, um bei einem Nachkommen das entsprechende krankhafte Merkmal manifest werden zu lassen. Es ist also nicht nur der Homozygote mit zwei krankmachenden Genen, sondern auch der Heterozygote Merkmals-träger.

WARDENBURG beschrieb 1951 einen unbekannten hereditären Symptomenkomplex, bei dem ausser Schäden an Augen, Nase und Haaren auch angeborene totale oder partielle Hörstörungen mit dominantem Erbgang vorkommen sollen (zit. nach EGMOND).

Das morphologische Substrat der dominant erblichen und rezessiv erblichen Hörstörungen ist nicht einheitlich. Für die rezessive Taubheit wird angenommen, dass bei intaktem Knochen der Schnecke der nervöse Anteil des Hörorgans bis über das Kerngebiet hinaus mangelhaft angelegt ist, während bei der dominant erblichen Hörstörung die Entwicklung der Schnecke selbst gehemmt sein soll. In beiden Fällen ist das Cortische Organ mehr oder weniger missgebildet.

Obwohl erbliche Schädigungen bis vor 20 Jahren vorwiegend als Ursachen für die angeborene Taubheit angesehen wurden, hatte SCHWARZ die intrauterin erworbene Taubheit davon unterschieden. Als Ursache führte er "die endemische Schwerhörigkeit und Taubheit aus anlagebedingtem Faktor, manifestiert durch eine Noxe bzw. durch Umwelteinflüsse" an. Für das Zustandekommen dieses Krankheitsbildes wurden damals in erster Linie innersekretorische Störungen verantwortlich gemacht. GÜTTICH nannte Entwicklungsstörungen und regressive Veränderungen Folge von intrauterinen Entzündungen.

Bekannt ist seit langem die Taubheit bei congenitaler Lues, auf deren ursächliche Bedeutung für die Entstehung einer Gehörstörung EGMOND 1954 in einer Übersichtsarbeit besonders hinwies. H. SCHMALTZ und LEMKE (zitiert nach DENKER) gaben an, dass die angeborene Taubstummheit durch schlechte materielle Verhältnisse, hygienische Schädlichkeiten, Tuberkulose, Geisteskrankheiten und Trunksucht der Eltern beeinflusst wird. WAGNER (zitiert nach REHM) berichtete 1924, dass nach Röntgenbestrahlung einer Graviden im 5. Schwangerschaftsmonat ein taubstumm und mit schwersten psychischen Defekten behaftetes Kind geboren wurde. Ferner ist nach EGMOND die Erythroblastosis fetalis, bei der es zu einem Ikterus auch des Cochlear-Kerngebietes kommen kann, den exogenen Faktoren zuzuzählen. SWAN und Mitarbeiter brachten 1941 ein neues Moment in die Ätiologie der Taubstummheit: Im Anschluss an die Untersuchungen GREGGs anlässlich einer Rötelnepidemie in Australien fügten sie die angeborene also intrauterin erworbene Taubheit in das Bild der Anomalien nach Röteln der Mütter während der Gravidität ein. GREGG hatte 1941 ein plötzlich gehäuftes Vorkommen kongenitaler Kataraktfälle bei Kindern beobachtet und mit der Rötelnkrankung der Mütter während der ersten Zeit der Gravidität in Verbindung gebracht. Ausser kongenitalem Katarakt und Mikrophthalmie fand er angeborene Herzfehler,

Er stützte seine Beobachtung auf zunächst 78 Fälle, die später durch ihn und SWAN und Mitarbeiter an einer grösseren Anzahl erhärtet wurden. SWAN und seine Mitarbeiter beschrieben erstmalig Taubheit, ferner leichte Grade von Mikrozephalus, Zahndefekte und allgemeine Verzögerung der geistigen und körperlichen Entwicklung als Folge von Röteln während der ersten Graviditätsmonate. CARRUTHERS, MARKS, EVANS, PATRICK und andere australische Autoren folgten mit gleichen Veröffentlichungen. Bald erschienen dann Publikationen aus den U. S. A. (REESE, RONES, ERIKSON, PERERA, GREENTHAL, FRIEDMAN, BUFFINGTON, INGALLS u. a.) und nach dem zweiten Weltkrieg auch Arbeiten europäischer Autoren (CLAYTON-JONES, GERARD, LEFEBRE, DERRÉ, MAUDE, BARDAN, BROENDSTRUP, HELWEG-LARSEN, ZEWI, GRÖNVALL und SELANDER, HAGSTRÖMER, van GILSE, FRANCESCHETTI, BOURQUIN, BAMATTER, LORANT, van CREVELD, FRANCOIS u. a.), welche die Zusammenhänge zwischen mütterlichen Rubeolen und kindlichen Entwicklungsstörungen bestätigten.

In Deutschland berichtete HENCKEL erstmalig über "Rötelnembryopathien" - eine von BAMATTER und FRANCESCHETTI für die Gesamtheit der kongenitalen Anomalien, die durch Röteln der Mutter in den ersten Graviditätsmonaten hervorgerufen sind, vorgeschlagene Bezeichnung. Seitdem wurden weitere Fälle publiziert, die GÜNTHER zusammenstellte.

Die Hauptsymptome der Embryopathie - Hörstörungen, Augenanomalien, Herzfehler und Fehlbildungen am Zentralnervensystem - konnten schliesslich präziser unterschieden werden. So wurden als Folgen einer Rötelschädigung in den ersten Schwangerschaftsmonaten bisher folgende Symptome festgelegt:

am O h r : Schädigungen am akustischen Endapparat, nämlich Hypo- bzw. Aplasie des Cortischen Organs, Schädigungen der Reissnerschen Membran, gelegentliche Fehlbildungen des äusseren Ohres (Gehörgang, Muschel).

am A u g e : ein- oder doppelseitiger Katarakt, Mikrophthalmie, Buphthalmie, degenerative Pigmentanomalien der Retina, die oft als Pseudoretinitis pigmentosa bezeichnet werden und die Sehkraft relativ wenig herabsetzen; Iriskolobom, Opticusatrophie (z. B. infolge der Amblyopie und des Strabismus) und Nystagmus. Die Katarakte treten vornehmlich in zwei Formen in Erscheinung:

1. unter dem schon von GREGG als charakteristisch beschriebenen Bilde der zentralen perlartigen Trübung mit kleiner, weniger trüber peripherer Zone und einer anterior-posterioren Abflachung der Linse.
2. Trübungen der ganzen Linse (fast ausschliesslich bilateral), von mehreren Autoren als Schichtstar beschrieben. Die beiderseitigen Katarakte treten häufiger auf als die einseitigen.

am H e r z e n : Persistenz primitiver Kommunikationen (offener ductus Botalli, offenes Foramen ovale) ohne zyanotische Erscheinungen, interventrikulärer Septumdefekt (klinisch häufig Hypertrophie und Dilatation). An dieser Stelle sei auf eine Mitteilung HENCKELs aufmerksam gemacht, der das bei einigen der obduzierten Fälle nachgewiesene Offenbleiben des ductus arteriosus als sekundär, nämlich durch die veränderten hämodynamischen Verhältnisse bedingt, ansieht.

am G e h i r n : Mikrocephalie, Brachicephalie, Rindenatrophie, Kleinhirnhypoplasie, Porencephalie, Hydrocephalus internus, Sklerose der subcorticalen Gebiete, Balkenaplasie und Aplasie der Hippocampuscommisur und des Fornix. Fernerhin wurden folgende Fehlbildungen mit Rubeolen in Verbindung gebracht: Spina bifida aperta; Luxatio coxae; Syn- und Polydaktylie; Hasenscharte und Wolfsrachen; Klumpiuss- und Knickfuss; Hypospadie; Fehlbildung innerer Organe: Pylorusstenose, Atresie des Gallengangs, Cysten (je eine kleine Ovarial-, eine Pseudoependym- und eine Cyste des ductus thyreoglossus); Zahnanomalien, insbesondere Hypoplasie des Schmelzes und Deformationen der Schneidezähne, Karies, verspäteter Zahndurchbruch, überhaupt bisweilen sogar Fehlen der zweiten Zahnanlage; schwache und hypotone Muskulatur, Zurückbleiben in geistiger und körperlicher Entwicklung (nach übereinstimmenden Berichten auch Schwierigkeiten der Ernährung bei an sich schon vermindertem Geburtsgewicht - "feeding problem").

Von den letztgenannten Fehlbildungen, betreffend die angeborenen Spaltbildungen im Gesicht und am Wirbelkanal, kommen nach HENCKEL nur die leichtesten Formen bei den Embryopathien vor.

Allerdings muss hervorgehoben werden, dass nach GÜNTHER (1953) die Symptomentrias Herz, Auge, Ohr nicht zur Charakterisierung der Rubeolenembryopathie genügt, weil nach seinen Beobachtungen die Schädigungen des Gehirns das Krankheitsbild beherrschen.

Bei einer zahlenmässigen Aufteilung der Hauptsymptome der Rötelembyo-

pathie stösst man auf ein ungewöhnliches Überwiegen der Taubheit. Diese Tatsache ist wohl durch den Umstand bedingt, dass einige Autoren ihr Material in Taubstummenanstalten zusammengestellt haben. Allein KAMERBEEK (nach van GILSE) fand bei ihrer Enquête in Holland 35 Fälle von Taubstummheit, die mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit Folge einer mütterlichen Rötelnkrankung waren.

CLAYTON-JONES (nach KÜHNE) konnte 1947 auf gleichem Wege in englischen Taubstummenschulen bei 9 von 18 Kindern mütterliche Röteln in graviditate feststellen.

HENCKEL fasste 1949 solche Berichte zusammen und stellte die Hauptsymptome wie folgt zahlenmässig einander gegenüber:

Anzahl 57, davon:

Taubheit	Augendefekte	Herzmissbildungen	sonstige Anomalien
39	19	12	19

MURRAY konnte 1949 bei 105 tauben Kindern die Taubheit auf mütterliche Rötelnkrankung während des ersten Trimenons der Schwangerschaft zurückführen.

Nach wie vor gelten mütterliche Rubeolen als einer der wichtigsten exogenen Faktoren bei der Entstehung der konnatalen Gehörstörungen. 1957 wurde dies von EGMOND wieder besonders hervorgehoben.

Die Frage nach einer Abhängigkeit des kindlichen Defektes von der Schwere der mütterlichen Rötelnkrankung wurde oftmals diskutiert, weil die meisten Fälle im Anschluss an besonders schwere Epidemien beobachtet wurden. Übereinstimmend wurde jedoch bisher von allen Autoren ein solcher Zusammenhang verneint. Entscheidend ist danach allein das Stadium der Gravidität, in welchem die Rötelninfektion der Mutter stattfindet. BOURQUIN konnte einen sogen. "Fahrplan" aufstellen, nachdem ihm der Nachweis einer Übereinstimmung des Zeitpunktes der mütterlichen Virus-erkrankung mit dem Zeitpunkt der Embryonalentwicklung des geschädigten Organs gelungen war. Diesem Fahrplan nach führt beispielsweise eine mütterliche Rötelnkrankung um den 36. Tag der Schwangerschaft zu Linsentrübungen, um den 46. zu Herzmissbildungen und um den 62. Tag zu Defekten des Cortischen Organs.

Über die im Schrifttum bekannten Mitteilungen über Rubeolenembryopathien soll an dieser Stelle berichtet werden.

GREGG veröffentlichte 78 Fälle von angeborenem Katarakt, 11 mal verbunden mit Mikrophthalmie. In 44 Fällen bestand ausserdem ein angeborener Herzfehler. Auf Grund der Geburtsdaten liess sich feststellen, dass bei allen diesen Müttern das erste Trimenon der Schwangerschaft mit dem Höhepunkt einer Rötelnepidemie zusammengefallen war.

Eine Kommission unter SWAN untersuchte das GREGGsche Phänomen in Südastralien und fand 49 neue Fälle dieser Art, darunter 7 taubstumme Kinder. BICHEL (zit. nach BESWICK, WARNER, WARKANY) teilte 1943 einen Fall von kindlicher Taubheit nach mütterlicher Rötelnkrankung im 4. Schwangerschaftsmonat und 1944 einen weiteren Fall von teilweiser Taubheit, angeborenem Herzfehler und Störung in der geistigen Entwicklung nach Röteln der Mutter in der 4. Schwangerschaftswoche mit. Von der gleichen Autorin berichtete Fälle von kindlichen Anomalien derselben Genese aus den Jahren 1930 und 1936 konnten schon angegeben werden.

Von BESWICK, WARNER, WARKANY erfahren wir ferner aus den Jahren 1944 bis 1948, dass bei 8 Kindern die angeborenen Defekte auf Röteln im ersten Trimenon der Schwangerschaft bei ihren Müttern zurückgeführt werden konnten. In 7 von diesen 8 Fällen wurde Taubheit beobachtet und gleichzeitig bei 5 Kindern ein stark erniedrigtes Geburtsgewicht festgestellt.

Im "Yearbook of Pediatrics" publizierte GREENTHAL 1945 2 Fälle von schweren Schaden bei Kindern nach mütterlichen Röteln in Mens II. In einem Fall wurde die angeborene Taubheit in Beziehung gesetzt zu den in Mens II durchgemachten Rubeolen und nicht zu Masern, die in Mens IV auftraten.

Kongenitaler Katarakt, geistiges Zurückbleiben und eine wahrscheinlich angeborene Herzmissbildung in dem anderen Fall, wurde als Wirkung der in der 6. Schwangerschaftswoche aufgetretenen Röteln betrachtet.

GREEN und DOGRAMACI (1947) konnten nach einer Umfrage an 434 Kindern mit angeborenen Herzfehlern in 9 Fällen eine mütterliche Viruserkrankung in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten ergründen. Von diesen

9 viruserkrankten Müttern hatten 5 sichere und eine Mutter fragliche Röteln durchgemacht.

Nach GRÖNVALL und SELANDERs katamnesticen Untersuchungen bei 27 Müttern mit Röteln in graviditate hatte eine Mutter ein missgebildetes Kind geboren und bei 3 Müttern kam es zum Abort. Durch ihre Umfrage bei 354 dysplastischen Kindern liessen sich auch 4 mal mütterliche Röteln ermitteln (1. Trimenon).

ZEWI berichtete 1947 aus Finnland über 2 Fälle, in denen die Mütter im 1. und 2. Monat der Gravidität an Rubeolen erkrankt waren. Die Kinder zeigten im 1. Fall beiderseitige angeborene Katarakte und Ophthalmien und im 2. Fall doppelseitigen angeborenen Hydrophthalmus; ferner konnte in beiden Fällen ein angeborener Herzfehler, niedriges Geburtsgewicht, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und ein Zurückbleiben in der körperlichen und geistigen Entwicklung nachgewiesen werden.

BARDAN und BROENDSTRUP (1947) fanden bei 8 Kindern folgende Missbildungen als Auswirkung mütterlicher Röteln während der Schwangerschaft: 7 mal grauer Star, 3 mal Pigmentdegeneration der Netzhaut, 3 mal Mikrophthalmus, 1 mal unvollständiges Iriskolobom, 1 mal Buphthalmus, 5 mal Herzfehler.

Nach 1945 konnte in Holland, wie van GILSE 1947 mitteilte, der Fall eines Kindes mit angeborenem Katarakt, Herzfehler, Taubheit und Debitas mentis aufgeklärt werden: die Mutter hatte im 2. Schwangerschaftsmonat Röteln überstanden. Bei weiteren Untersuchungen in dieser Richtung liessen sich innerhalb von 2 Jahren 80 Fälle finden, in denen Röteln der schwangeren Mutter Ursache kindlicher konnataler Anomalien waren.

BOURQUIN gab 1949 folgende Beobachtungen an: Die Mutter eines bei der Geburt untergewichtigen Mädchens war im 1. Schwangerschaftsmonat anlässlich einer Rötelnepidemie erkrankt. Bei dem Kind konnten doppelseitiger Katarakt, Linsentrübung, Strabismus convergens concomitans alternans, Nystagmus, Stellungsanomalien der Milchzähne und allgemein körperliches und geistiges Zurückbleiben festgestellt werden. In einem weiteren Fall erkrankte die Mutter in Mens I an Rubeolen. Das Kind war mit doppelseitigem Katarakt, Irisatrophie, Nystagmus, Pigmentanomalien der Retina, Schwerhörigkeit, Brachycephalie, Hypospadie, Klumpfuß und muskulärer Hypotonie behaftet.

Ein anderes Kind wurde mit Mikrophthalmie des einen Auges, mit einsei-

tigem zentralen Katarakt und Mikrocephalie geboren und starb an einer Bronchitis. Bei der Sektion zeigten sich geringfügige subakute Meningitis und eine Ovarialcyste. Die Mutter hatte im 1. Trimenon Röteln durchgemacht.

Bei einem Kind, dessen Mutter in Mens I erkrankt war, fanden sich Mikrocephalie, Mikrophthalmie, Irisatrophie, doppelseitiger zentraler Katarakt, offener ductus Botalli. Die Sektion (Tod durch Grippe) ergab eine subakute Leptomeningitis mit Cysten im Seitenventrikel, Ependymitis granularis und am Boden des vierten Ventrikels einige empfindliche Herde mit Plasmazellen.

Der Verfasser berichtete über weitere Fälle, in denen die Verhältnisse ähnlich gelagert waren.

HOTTINGER beschrieb 1948 einen Fall von Rubeolenerkrankung der Mutter im 2. Schwangerschaftsmonat. Bei dem Neugeborenen waren ein Katarakt der rechten Linse, ein konnatales Herzvitium (wahrscheinlich offener ductus Botalli mit Septumdefekt) und Brachycephalie nachweisbar. Das Kind konnte über ein Jahr beobachtet werden und zeigte ein allgemeines Zurückbleiben der körperlichen Entwicklung, Nichtauftreten der Milchzähne und Fehlen der zweiten Zahnanlage.

LAMY und SCHWEISSGUTH (1948) untersuchten Kinder mit kongenitalen Herzdefekten und teilweise mit noch anderen Anomalien. In 2 Fällen mit vertrauenswürdigen Angaben stiessen sie auf eine Rubeolenanamnese der Mütter während der Gravidität.

MACKENZIE, PRIOR und HOLZELT gaben 1948 einen Bericht über 2 Fälle, in denen mütterliche Röteln gegen Ende von Mens III für kindliche Defekte verantwortlich gemacht werden können. Im ersten Fall war das Kind mit einer Diaphragmahernie und einem offenen ductus Botalli behaftet, im zweiten Fall wurde das Kind mit beiderseitigem Katarakt und einem offenen ductus Botalli geboren; in Mens VI war eine Behandlung wegen drohenden Abortes nötig geworden.

HENCKEL berichtete 1949 über ein Kind mit angeborenem beiderseitigem Katarakt, einer submukösen Gaumenspalte und einer leichten Brachy-Mikrocephalie, wobei die Schädigung die Frucht wahrscheinlich in der 4. Schwangerschaftswoche getroffen hatte. SCHACHTER (1949) führte bei einem Kind angeborenen Katarakt, Spina bifida, Idiotie und Neuroaf-

fekte auf die Rötelerkrankung seiner Mutter in den ersten Schwangerschaftsmonaten zurück, obwohl er gleichzeitig noch andere Faktoren wie Trunksucht der Eltern als ursächlich in Frage kommend nennen musste.

Die statistischen Angaben über die Häufigkeit der kindlichen Schäden nach mütterlicher Rötelerkrankung schwanken ausserordentlich.

GREGG und SWAN gaben an, dass nach Rubeoleninfektion der Mutter im 1. Schwangerschaftsmonat 100%, im 2. M. 80%, und im 3. Monat 50% der Kinder mit kongenitalen Defekten belastet waren. Mit diesen Angaben deckte sich in etwa der von WESSELHOEFT nach mütterlicher Erkrankung im 1. Trimenon errechnete Prozentsatz von Anomalien : 84,1 %. PATRICK kam auf Grund seiner Untersuchungen nach der Rötelnepidemie 1941 in Queensland zu dem Resultat, dass Röteln der Mutter im ersten Schwangerschaftsdrittel in 50% der Fälle kindliche Missbildungen zur Folge haben.

Amerikanische und europäische Autoren (FOX und BORTIN, GRÖNVALL und SELANDER, WOLF) nannten eine niedrigere Missbildungsquote. Die augenfällige Diskrepanz zwischen den australischen Angaben -70 bis 100%- und denen anderer Länder -durchschnittlich 10 bis 24%- veranlassten PITT 1951 das Krankengut und die statistischen Methoden von SWAN, COLLINS u. PATRICK zu überprüfen. Dabei stiess PITT auf Ungenauigkeiten und statistische Fehler und sprach den australischen Zahlen jegliche Gültigkeit ab. In eigenen Untersuchungen, bei denen er einen strengen Masstab anlegte, erkannte er, dass auch in Australien, wie überall in der Welt, bei 10 bis 25 % der Neugeborenen kongenitale Schäden nach mütterlicher Rötelinfection im 1. Trimenon der Gravidität zu erwarten seien.

Nach dem Gesagten überraschen die hohen Prozentzahlen, die MARTINI für latein-amerikanische Verhältnisse 1954 angab, besonders: 50% Schäden nach Röteln im 1. Schwangerschaftsdrittel. Auch die von SUNDAL gefundene Rate von 20-40 % übersteigt den Durchschnitt.

Bei einem Rückblick auf das Kapitel der Embryopathie nach Rötelerkrankung in der Schwangerschaft sollen die Fälle von Gehörschädigungen eigens herausgestellt werden.

Autor	Jahr	Anzahl	Zeitpunkt d. Infektion	Taubheit	kombiniert mit
Bichel	1943	1	1. Trim.	1	
Bichel	1944	1	1. Trim.	1	Herzfehler, Störung in geistiger Ent- wicklung
Bichel	1944	1	1. Trim.	1	
Bichel	1944	2	1. Trim.	2	doppelseitiger Star, Herzvitium, Mikro- cephalie
Greenthal	1945	2	1. Trim.	2	
Swan	1946	49	1. Trim.	7	
Gilse	1947	1	1. Trim.	1	Katarakt, Herzfehler
Beswick	1944-1948	8	1. Trim.	7	Katarakt
Töndury	1951	2	1. Trim.	2	

MÜLLER und SCHÄFER veröffentlichten 1949 einen Fall von beiderseitigen diffusen Linsentrübungen und ähnlichen corpusculären Trübungen entlang der Linsenachse und einem Septumdefekt. Auch hier waren mütterliche Röteln zu Beginn der Gravidität die Ursache.

Aus Mexico wurde 1949 durch ALARGON ein Fall von beiderseitigem angeborenem Katarakt, Defekten im ZNS und Zurückbleiben in der körperlichen Entwicklung bei einem Kind, dessen Mutter im ersten Schwangerschaftsdrittel Röteln durchgemacht hatte, bekannt.

1951 teilte TÖNDURY sehr interessante Untersuchungsergebnisse mit, über die an späterer Stelle noch näher berichtet werden soll. Es handelte sich um 5 Fälle von Schädigungen an der Augenanlage (Zerfallserscheinungen der Linse, zentraler Katarakt) und in zweien dieser Fälle gleichzeitig um Veränderungen der Organanlagen der Cochlea und des Cortischen Organes.

1953 hat GÜNTHER die bis dahin im deutschen Schrifttum angeführten rötelngeschädigten Kinder zusammengestellt. Es fanden sich vorwiegend Schädigungen die das Auge betrafen und die von HENCKEL, WIEDEMANN, MÜLLER H.K., WOLF veröffentlicht worden waren.

Von KAPPERS wurden erstmalig 1955 Veränderungen des Gehirns bei einem Embryo gefunden, wie sie zuvor als Folge mütterlicher Rötelninfektion noch nicht beobachtet worden waren. Die Mutter hatte sich 33 Tage nach der Konzeption mit Röteln infiziert, die Diagnose wurde durch Lymphknotenschwellungen und Zählung der Plasmazellen gesichert. Nach 2 bis 3 Wochen kam es zum Spontanabort eines makroskopisch und mikroskopisch weder an Augen, Labyrinth oder Herz veränderten Embryo. Die Wände des Gehirns aber zeigten eine excessive Faltung mit hyperplastischen Proliferationszentren des Neuroepithels. Durch die Expansion des Gehirns war eine Cranioschisis und Exencephalie entstanden. Der Autor sieht in der Rubeoleninfektion die Ursache zu einer embryonalen Encephalitis mit den beschriebenen Folgen.

3 weitere Fälle wurden 1954 durch SCHACHTER bekannt. Er hatte 22 Kinder nach kinderpsychiatrischen Gesichtspunkten untersucht und bei 10 Kindern schwere geistige Unterentwicklung, 3 mal Taubheit, 5 Encephalopathien schwersten Grades, 6 mal multiple Missbildungen und 8 mal schwere Charakterveränderungen gefunden. Bei den Müttern dieser Kinder liessen sich folgende Erkrankungen in der Schwangerschaft katamnestisch feststellen:

- 1 mal Röteln Mens II
- 4 mal Masern Mens I, I, I und VI
- 3 mal Keuchhusten Mens II, II und III
- 5 mal Grippe Mens I, III, IV, IV und VIII
- 1 mal Toxoplasmose, der Zeitpunkt wurde nicht angegeben
- 1 mal Mumps Mens I
- 1 mal Bronchopneumonie Mens III
- 1 mal Febris undulans Mens IV-VII
- 3 mal Typhus Mens I, III und V
- 2 mal Sumpffieber während der gesamten Schwangerschaft.

Durch das Bekanntwerden des GREGG'schen Syndroms veranlasst wurden auch andere Viruskrankheiten in der Schwangerschaft auf eine diesbe-

zügliche Wirkung hin untersucht. Im Schrifttum liegen Mitteilungen über Mumps, Varicellen, infektiöse Mononucleose, Masern, Hepatitis epidemica und Poliomyelitis acuta anterior vor.

Mumps: 1911 berichtete HUTINEL über "Mumps und ihre Komplikation" und stellte ein missgebildetes Kind vor, dessen kongenitale Anomalien er intrauterin durch mütterliche Mumpsinfektion im 5. Schwangerschaftsmonat verursacht glaubte.

BABONNAIX (1912) sah Little-ähnliche Syndrome bei einem Neugeborenen. Die Mutter hatte in Mens V eine Mumpserkrankung durchgemacht.

SWAN und TOSTEVIN melden 1946 6 Fälle von Missbildungen nach Parotitis epidemica der Mütter in der Gravidität, nachdem sie schon 1941 in Australien 2 Fälle gefunden hatten, wie wir von BOURQUIN erfahren.

GRÖNVALL und SELANDER (1947) haben katamnestisch 177 Mütter überprüft, die während der Schwangerschaft an einer Viruserkrankung gelitten hatten und dabei nach fraglichen Missbildungen der Kinder und nach Aborten geforscht. In 34 Fällen hatte es sich bei den Graviden um Erkrankung an Parotitis epidemica gehandelt. In einem Fall kam es dabei nach Mumps im 2. Schwangerschaftsmonat zum Abort und in 5 Fällen resultierten aus der mütterlichen Infektion kindliche Missbildungen:

1. Fall: Mumps der Mutter in Mens I, Spina bifida occulta bei dem Kind.

2. und 3. Fall: Mumps der Mutter in Mens V, kindliche Missbildung im ZNS vom Little-typ und Anomalie des Urogenitaltraktes. -

4. Fall: Mongolismus nach mütterlicher Mumps im 6. Monat und -

5. Fall: Herzvitium nach Mumps in Mens VIII. (Inwieweit diese Angaben mit unserer Ansicht über das kritische Entwicklungsstadium als Voraussetzung für das Zustandekommen der kindlichen Missbildungen in Einklang gebracht werden können, soll an dieser Stelle nicht diskutiert werden.)
Ferner konnte bei der Erhebung der Familienanamnese von 354 dysplastischen Kindern in 5 Fällen Mumps der Mutter im ersten Trimenon der Gravidität ermittelt werden.

GREENBERG und BEILLY (nach WOLF) führten Ohrmissbildungen (Fehlen der Ohrmuschel und des äusseren Gehörganges) bei einem Kind auf mütterliche Mumpserkrankung in der ersten Graviditätswoche zurück.

Varicellen: Kindliche Anomalien nach mütterlicher Varicellenerkrankung im ersten Schwangerschaftsdrittel sind ebenfalls möglich, wenn auch weniger häufig. Gerade hier hat man sich immer wieder mit der Frage beschäftigt, ob zu ihrer Entstehung ein gewisser Schweregrad der Erkrankung nötig sei.

SWAN und TOSTEVIN berichteten 1946 über ein Kind mit einem angeborenen Herzfehler und einem langhaarigen Hautnaevus, dessen Mutter in den ersten Schwangerschaftswochen Varicellen hatte.

PRENDERGAST (zit.nach GRÖNVALL) gab 1946 den Fall eines Kindes mit Mikrophthalmie nach mütterlichen Varicellen bekannt.

1947 veröffentlichten LAFORET und LYNCH den Fall eines Kindes mit einer Encephalopathie (Hydrocephalus internus, Rindenatrophie), beiderseitiger Opticusatrophie und speziellen Pigmentationen der Retina. Die Mutter war in der 8. Graviditätswoche an Varicellen erkrankt.

GRÖNVALL und SELANDER (1947) wussten nach ihrer Umfrage bei 13 Müttern, die als Gravide an Varicellen erkrankt waren, von 12 gesunden Kindern und einem Abort zu berichten, und anlässlich ihrer Umfrage bei den 354 dysplastischen Kindern hatten sie ebenfalls 1 Fall von mütterlichen Varicellen im ersten Schwangerschaftsdrittel herausgefunden. Ferner liegen bestätigende Berichte aus dem Jahre 1948 von SWAN und von BRENNER-MANN aus dem Jahre 1949 vor (nach HÖRING).

LAPLANE, BREGSAT und OSSIBOVSKI beschrieben 1950 eine Embryopathie als Folge sicher diagnostizierter mütterlicher Varicellen in den ersten Schwangerschaftswochen. Das Kind war mit beiderseitiger Innenohrtaubheit, Netzhautveränderungen (charakterisiert durch eine beiderseitige Degeneration der Maculagegend vom Typ der Pseudoretinitis pigmentosa) und mit einem systolischen Geräusch und geringer Dyspnoe und diskreter Fingerzyanose belastet. Verff. neigten dazu, ätiologisch einen angeborenen Herzfehler anzunehmen.

Mononucleosis infectiosa: GRÖNVALL und SELANDER (1947) untersuchten katamnestisch eine Mutter, bei der es infolge Mononucleosis infect. im 2. Monat zum Abort gekommen war.

LEARY schuldigte mütterliche infektiöse Mononucleosis in den ersten Schwangerschaftsmonaten an, Ursache eines schweren angeborenen Herzfehlers bei einem Neugeborenen zu sein.

Masern: ESCH gab 1928 eine Übersicht über Masern- und Typhusfälle in der Gravidität und setzte als bekannt voraus, dass der Typhusbacillus sowohl als auch das Masernvirus die Placenta passieren können. Gleiches berichtete WINTER 1915, die sogar meinte, dass bei Neugeborenen in den ersten Lebensmonaten eine Disposition zu Masern völlig fehle, während sie zur Maserninfektion auf placentarem Wege inklinieren würden. KIEN, KOHTS MOSER, KUNZE, HEDRICH, WISSNIG u.a. bestätigten diese Beobachtungen an Hand eigener Fälle von Masernübertragung auf den Föten (nach WINTER).

1945 veröffentlichte ALBAUGH einen Fall von bilateralem Katarakt als Konsequenz mütterlicher Masern zu Beginn der Gravidität.

1946 teilte SWAN (nach BOURQUIN) folgende drei Fälle mit:

1. Mütterliche Masernerkrankung in Mens IV, Kind mit kongenitalem Herzfehler und Pylorusstenose geboren. -
2. Die Mutter hatte in Mens II Masern durchgemacht, das Neugeborene war mit doppelseitigem Katarakt behaftet. -

In Fall 3 hatte das Kind ein genu valgum; die Mutter hatte im 4. Monat Masern durchgemacht.

Bei 20 Müttern mit Masern in der Schwangerschaft hatten 3 einen Abort, wie GRÖNVALL und SELANDER in ihrer katamnestischen Arbeit 1947 angaben. Ausserdem meldeten sie einen weiteren Fall von Masern im ersten Trimenon der Gravidität, demzufolge ein dysplastisches Kind geboren wurde.

HAGSTRÖMER berichtete 1948 über 2 Fälle, in denen die Mütter in Mens II sicheren Masernkontakt hatten und mit dem Masernvirus infiziert wurden, aber nicht erkrankten, nachdem sie durch Masern in der Kindheit bereits immunisiert waren. Bei den Kindern fand sich eine Hasenscharte in einem Fall und Wolfsrachen, Mikrognathie und ein rudimentäres Ohr im anderen Fall.

FOX, KRUMBIEGEL, TERESI beschrieben 1948 einen Fall von kindlicher Hasenscharte nach mütterlichen Masern in der Gravidität; der Termin wurde nicht angegeben.

Es darf an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die kindlichen Defekte nach mütterlichen Masern in der ersten Schwangerschaftszeit, -sofern das nach den bisher mitgeteilten Fällen gesagt werden kann-, von den bei Röteln z.B. vorkommenden abweichen.

Auffallend häufig werden Gaumenspalten beobachtet, wofür HÖRING ausser den oben bereits detaillierten Fällen noch die Arbeiten von SWAN und TOSTEVIN anführt.

Hepatitis epidemica: GRÖNVALL und SELANDER machten 1948 als Erste darauf aufmerksam, dass auch nach Hepatitis epidemica der Mutter in der Gravidität kongenitale Anomalien des Kindes erwartet werden können. Sie beobachteten unter 29 einschlägigen Fällen 4 mal einen Abort und eine Missbildung, nämlich Gaumenspalte beim Kind nach mütterlicher Hepatitis acuta in Mens III. Auch bei ihrer Enquête über 354 dysplastische Kinder liessen sich 3 Fälle von Hepatitis acuta im ersten Schwangerschaftsdrittel nachweisen.

Die Frage, ob die Hepatitis epidemica den Viruserkrankungen zuzurechnen sei, konnte erst eindeutig bejaht werden, nachdem der Amerikaner HENLE mit seinen Mitarbeitern das Virus der menschlichen Hepatitis epidemica gezüchtet hatte.

HELLBRÜGGE teilte 1952 eine Embryopathie nach mütterlicher Virushepatitis während der Schwangerschaft mit. Er stellte ein Kind vor, das cerebrale Missbildungen (Mikrogyrie und gleichzeitige Erweiterung eines Teiles der inneren Hirncysten) und Entwicklungsstörungen an beiden Augen (rechts: Mikrophthalmus, Coloboma iridis et nervi optici et chorioideae; links: unvollständiges Iriskolobom) aufwies, und in seiner körperlichen sowohl als auch in seiner geistigen Entwicklung zurückblieb. Die Mutter hatte, wie aus der sorgfältigen Erhebung der Schwangerschaftsanamnese ersichtlich wurde, in Mens II eine Hepatitis epidemica durchgemacht.

Das Risiko der Fruchtschädigung durch mütterliche Erkrankung an Virushepatitis zu prüfen, hatten sich von HARNACK und MARTINI als Aufgabe gestellt, weil diese Krankheit unter den Viruserkrankungen des Erwachsenen in Deutschland nach Häufigkeit des Vorkommens und nach Schwere der Erscheinungen mit an erster Stelle steht. 1952 berichteten sie in kritischer Betrachtung über Aborte bei Erkrankungen kurz vor der Konzeption und in den ersten Schwangerschaftsmonaten und über das gehäufte Auftreten von Frühgeburten (von denen ein Teil, wohl vorgeschädigt, bei der Geburt ad exitum kam) nach Krankheitsbefall in den letzten Schwangerschaftsmonaten. In vier Fällen wurden angeborene kindliche Defekte beobachtet; Ein Fall von Innenohrschwerhörigkeit und ein Fall

von Anencephalus und missgebildeten Ohrmuscheln nach mütterlicher Erkrankung zu Beginn der Gravidität; zwei Fälle von Microcephalus nach Erkrankung der Mütter zu einem späteren Schwangerschaftstermin. In einer weiteren Arbeit der gleichen Verfasser von 1953 wurde vor allem die erhöhte Zahl der Frühgeburten hervorgehoben.

Dasselbe bestätigten FORGÁCS, KOVÁCS und JEGESI, die 1954 16 Kinder untersuchten, von denen 9 frühzeitig geboren wurden. Die Mütter hatten vor der Geburt eine Hepatitis epidemica überstanden. Auf Grund weiterer Untersuchungen und Beobachtungen erwiesen sich 14 Kinder als gesund. Bei 2 Kindern wurde auch Hepatitis epidemica festgestellt, an der das eine der erkrankten Kinder verstarb.

1954 wurden durch van CREVELD drei Fälle mitgeteilt, in denen die mütterliche Infektion mit Hepatitis epidemica im ersten Schwangerschaftsdrittel Missbildungen beim Kind zur Folge hatte. In dem einen Fall fanden sich bei dem körperlich und geistig unterentwickelten Kind Mikrophthalmie und Kolobom am Auge. Im anderen Fall wurde ein mongoloides Kind geboren. Bei dem dritten Fall kam es in Mens V zum Abort, nachdem die Mutter 3 Monate vor der Konzeption an Hepatitis epidemica erkrankt war. Bei der Obduktion des Fötus wurde eine Leberadenosin und toxische Nephrosin gefunden.

Nach Durchsicht aller Fälle von Erkrankungen an Hepatitis epidemica während eines Zeitraumes von 5 Jahren fand SZÁSZ 1955 21 Schwangerschaften. Davon wurden 19 ausgetragen, 2 lebensfähige Kinder frühzeitig geboren. Bei keinem dieser 21 Kinder konnten angeborene Anomalien beobachtet werden. In den Schwangerschaftsanamnesen der Mütter von 33 missgebildeten Kindern stellte SZÁSZ ferner einen Fall von Hepatitis epidemica in Mens VIII fest. Weil aber die bei dem Kind vorhandenen Anomalien -Spina bifida und Meningocele- in Mens IV entstanden sein müssen, möchte Verf. für diesen Fall nicht die mütterliche Hepatitiserkrankung während der Gravidität, sondern Rh-Inkompatibilität oder chronischen Alkoholismus als ursächliches Moment annehmen. Dagegen konnte KEISER den 1955 mitgeteilten Fall von multiplen Missbildungen (Gaumenspalte, Linsentrübung, Ventrikel-Septumdefekt, offener ductus Botalli, Anomalie des äusseren Ohres) mit einer subklinisch verlaufenen Hepatitis epidemica der Mutter Ende Mens II in ursächlichen Zusammenhang bringen.

Auch die 2 von DOLL 1955 veröffentlichten Fälle von angeborenen Entwicklungsstörungen wurden auf mütterliche Hepatitis epidemica während und vor der Schwangerschaft zurückgeführt. In einem Fall hatte ein 15 Monate altes Mädchen beiderseitige Hüftgelenksluxation und Deformation der Hüftgelenkspfanne, beiderseitig Klumpfuß und Schäden des unteren Abschnittes der Lendenwirbelsäule und des Kreuzbeins. Die Folge davon war eine Lähmung der Schliessmuskulatur von Mastdarm und Blase. Die Mutter dieses Kindes war in Mens II/III erkrankt. Im anderen Fall wurden bei einem 5 Monate alten Säugling Gliedmassenmissbildungen nach Hepatitis epidemica der Mutter 2 Monate vor der Konzeption beobachtet.

Herpes zoster: Die Berichte hierüber sind wenig umfangreich, weil nur ein spärliches Beobachtungsmaterial vorliegt und die Auswertung desselben wegen Unkenntnis der Inkubationszeit Schwierigkeiten macht. Doch nannten SWAN und Mitarbeiter (zit. nach GRÖNVALL) 1946 2 Fälle von kindlichen Missbildungen nach Herpes zoster der Mütter in der Schwangerschaft, während WALLGREN über eine normal ausgegangene Gravidität -unter gleichen ungünstigen Bedingungen- zu berichten wusste.

Influenza: HÖRING (1952) sieht Embryopathien nach Influenza, die besonders häufig das Herz betreffen sollen, als sichergestellt an. 2 Fälle -von GREEN und DOGRAMACI angegeben- sind bekannt, in denen angeborene Herzfehler als Folge von mütterlicher Grippe in den ersten Schwangerschaftsmonaten aufgefasst werden durften. Die Diagnostik der echten Influenza bereitet meistens Schwierigkeiten. Das mag Grund sein für die auffallend geringe Anzahl diesbezüglicher Mitteilungen.

Pocken: HÖRING zitiert einen alten Spruch: "Selbst im Mutterleibe ist der Mensch vor den Pocken nicht sicher", der besagt, dass schon in früheren Zeiten das Übergehen von mütterlicher Pockenerkrankung auf die Frucht beobachtet worden sein muss. Aber noch bis 1880 galt die fötale Infektion mit Variola als diagnostischer Irrtum, obwohl schon 1791 ein Fall solcher Pockenübertragung von LYNN angegeben wurde. 1837 berichtete GRAETZER von einer Frau, die während der Schwangerschaft an Pocken erkrankt gewesen sei und dann ein pockennarbiges Kind geboren habe. (Nach HÖRING). 1867 schrieb VIRCHOW in seiner 2. Publikation über die kongenitale Encephalitis nach kritischen ätiologischen

Erwägungen. "Bis jetzt kann ich mit Bestimmtheit nur zwei Prozesse angeben, bei denen das Gehirn gleich anderen Organen" (vor der Geburt) "entzündlich befallen wird; es sind dies die akuten Exantheme, namentlich Pocken und die Syphilis". Es sei erlaubt, VIRCHOW noch weiter zu zitieren: "Manche Kinder sterben nach der Geburt, wie man sagt, an Atrophie oder an Durchfällen, und die Autopsie ergibt eine diffuse Encephalitis der weissen Substanz ! Andere lässt man an Krämpfen, Eklampsie, Hydrocephaloid zu Grunde gehen !"

Zum gleichen Thema brachte EPPSTEIN (1913) kasuistische Mitteilungen einer Variola bei einem 9 Tage alten Säugling. Nach HÖRING ist die häufigste Folge einer Variola vera bei Schwangeren zu Beginn der Gravidität der Fruchttod, der nach JOCHMANN in 25 bis 30% der Fälle -ohne erkennbare Veränderung der Föten- eintreten soll. Andere Erscheinungen und Veränderungen sind seiner Ansicht nach bei mütterlicher Erkrankung zu diesem Zeitpunkt unbekannt. Dass Vakzine-Virusinfektion als Schutzimpfung, auch in diesem frühen Stadium der Schwangerschaft, ohne schädliche Folgen auf das Kind bleibt, konnte durch die Untersuchungen von GREENBERG (1948) und BASS (1948) festgestellt werden (zitiert nach HÖRING).

Poliomyelitis acuta anterior: Die diaplacentare Poliomyelitisinfektion war lange Zeit Gegenstand einer Streitfrage, zumal die Ansichten über die ausschliessliche Neurotrophie und Lymphotrophie des Virus gegen den hämatogenen Infektionsweg sprachen. Inzwischen aber ist LEXNER, AMON und WARD (nach SCHMEISER) 1951 der Nachweis des Virus im Blut während des katarrhalischen Stadiums gelungen; auch TÖNDURY stellte fest, dass das Poliomyelitisvirus pantroper Natur ist. Es wurde ausser in Nervengewebe auch im Verdauungstraktus, im Muskel und, wie gesagt, im Blut nachgewiesen. KREIBICH und WOLF haben schliesslich den Nachweis der diaplacentaren Infektion erbracht und damit der Möglichkeit einer Embryopathie nach Poliomyelitis der Mutter das Wort gesprochen. In seiner Veröffentlichung "Erkrankt der Fötus bei Graviditäts-poliomyelitis?" (1952) bejahte TÖNDURY diese Frage und berichtete über Befunde an den Linsen eines ca. 14 cm langen Keimlings, dessen Mutter im 1. Trimenon der Schwangerschaft an Poliomyelitis erkrankt war.

AYCOCK und INGALLS schrieben über 98 Mütter, die in der Gravidität

Poliomyelitis überstanden hatten. Bei 24 dieser Frauen fiel der Zeitpunkt der Infektion in die ersten 4 Schwangerschaftsmonate, und in dieser Gruppe fanden sich in 2 Fällen (= 8%) angeborene Anomalien der Kinder. (Herzfehler und Klumpfussbildung).

1947 teilten DOGRAMACI und GREEN einen Fall von Poliomyelitis acuta anterior im 2. Schwangerschaftsmonat mit, demzufolge ein Kind mit angeborenem Herzfehler geboren wurde.

GRÖNVALL und SELANDER sahen 1948 bei 38 Müttern mit Poliomyelitis in der Gravidität 11 mal Aborte und 2 angeborene Herzvitien. Auch durch die Umfrage bei 354 dysplastischen Kindern wurde in 2 Fällen Poliomyelitis der Mutter im ersten Schwangerschaftsdrittel nachgewiesen.

SCHMEISER (1951) schrieb über 9 Poliomyelitiserkrankungen von schwangeren Frauen. Bei einer Mutter, die in Mens III erkrankt war, kam es im 5. Monat zum Absterben der Frucht. Die übrigen Mütter waren in Mens V erkrankt und in allen Fällen blieb eine schädliche Einwirkung auf das Kind aus.

RINDGE verglich 1957 79 Fälle von Poliomyelitis in der Schwangerschaft aus einem Zeitraum von 5 Jahren, 1951 bis 1955, mit den bis dahin in der Literatur bekannten. Er kam zu dem Ergebnis, dass die schwangere Frau einer Poliomyelitisinfektion gegenüber anfälliger ist als die nichtschwangere. Die Gefahr einer Schädigung des Föten, worauf er besonders hinwies, ist am grössten bei mütterlicher Erkrankung im 1. Trimenon, die Gefahr der Infektion für die Mutter am grössten im 2. Trimenon, die Gefahr des letalen Ausganges bei der Mutter am grössten im letzten Schwangerschaftsdrittel. Wieder wurde die Beobachtung gemacht, dass Poliomyelitis in der Schwangerschaft, besonders in den ersten Schwangerschaftsmonaten, zu einer allgemeinen Verzögerung der Entwicklung des Kindes führt.

COCOZZA konnte 1955 bei 52 embryopathischen Missbildungen (unter 3200 Säuglingen aus einem Zeitraum von 8 Jahren) folgende exogene Faktoren als ursächliches Moment ermitteln: Virusinfektionen in Mens I und Mens II, davon 1 mal Varicellen, 1 mal Mumps; 1 mal Tonsillitis mit starker Lymphknotenschwellung. 1 mal mehrere Röntgenuntersuchungen in Mens I, ferner: Lues, Rh-Inkompatibilität, aktive Tuberkulose, Blutsverwandschaft, Alkoholismus und Malaria.

HARNACK und MARTINI errechneten auf Grund ihrer Untersuchungen die Häufigkeitsziffer von Missbildungen bei folgenden Viruserkrankheiten:

	Lebendgeburten	Missbildungen
Masern	41	5=12 %
Varicellen	23	2= 9%
Mumps	70	10=14 %
Poliomyelitis ac. ant.	102	2= 2 %
Hepatitis	25	1= 4 %
Viruskrankheiten insgesamt (ausser Röteln)	290	20=7,7%

Allerdings hielten die Verfasser diesen Prozentsatz in einigen Fällen für zu hoch als Folge nicht genügend exakter Auslese ihres Materials.

Der Beweis für eine kindliche Schädigung durch eine Poliomyelitiserkrankung während der ersten Schwangerschaftsmonate wurde durch die pathologisch-anatomischen Befunde erbracht. Aus begreiflichen Gründen waren die klinischen Mitteilungen nicht allein befriedigend und widersprachen sich oft. Obwohl vereinzelte Befunde bekannt wurden - von CORDES und BARBER (1946) und von SWAN (1944), von HELWEG-LARSEN (1948) über Augenveränderungen und von CARRUTHERS (1945) aus Sydney die erste über das Fehlen jeglicher Differenzierung des Cortischen Organes-, blieb es doch TÖNDURY vorbehalten, eindeutige Befunde zu erheben. Die Rubeoleninfektion hatten die Mütter der von ihm untersuchten Keimlinge (Embryonen verschiedener Altersstufen) zwischen dem 35. und 51. Tag post menstruationem überstanden. Er beschrieb 1951 Destruktionsprozesse an den Linsenfasern, die sich mit den früher bekannt gewordenen Befunden deckten. Das gleiche histologische Bild bot sich ihm 1952 bei Augenveränderungen nach mütterlicher Poliomyelitis während der ersten Graviditätsmonate.

NAGER der auch bei missgebildeten Kindern (nach mütterlichen Rubeolen während der Schwangerschaft) histologische Ohruntersuchungen durchführte, kam zu dem gleichen Ergebnis (1952).

Im Rahmen unserer Fragestellung verdienen die Ergebnisse der histologi-

schen Studien von TÖNDURY, insbesondere seine Schnittuntersuchungen des Innenohres, besondere Beachtung. Hier stehen in allen Fällen die Defekte am Cortischen Organ, das er einmal als nur "ungeordneten Zellhaufen" fand, und Störungen an der Cochlea im Vordergrund. Bei der Organanlage der Schnecke sah er bei einem Keimling einen starken Rückgang in der Ossifikation des Felsenbeines, durchwegs ferner abnorme Veränderungen am Epithel des ductus cochlearis (z.B. zu geringe Entwicklung, blasige Auftreibung und Auflockerung der Zellen, faserige Verdickung oder streckenweise fortschreitenden Zellzerfall). Die Reissnersche Membran beschrieb er nach einem Schnitt als verdickt und mit der membrana tectoria und dem Epithel des limbus spiralis verklebt, in einem anderen Fall liess sich an ihr eine durchgehende Depression wahrnehmen.

EGMOND beschrieb 1954 die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Cortischen Organs nach mütterlicher Rubeoleninfektion während der Gravidität. Er fand das Cortische Organ mangelhaft entwickelt, die Stria vascularis degeneriert und beobachtete Blutungen in die Scalae. Nach seiner Auffassung ist histologisch eine Unterscheidung zwischen diesen exogenen und den hereditären Taubheitsformen nicht möglich.

Die festgestellten oder angenommenen intrauterinen Infektionen mussten bald zu dem Schluss führen, dass die Placenta für Bakterien keine unüberwindliche Schranke darstellt (KEHRER und LUBARSCH, 1891, zit. nach WOLFF). Tatsächlich bietet sie nur einen relativen Schutz gegen Mikroorganismen. WERTHEMANN teilt die einzelnen Infektionserreger direkt nach ihrem Durchtrittsmechanismus durch die Placenta ein. Er unterscheidet:

1. Die beweglichen Keime, die teilweise beim Durchtritt nur flüchtige oder geringfügige Epithelveränderungen setzen (z.B. das *Spirochaeta recurrentis*, der *Typhus bacillus*, das *Plasmodium malariae*) und solche, die zu schweren Placentaveränderungen führen können (Syphilisspirochäten).
2. Die unbeweglichen Keime, die Epithelläsionen schaffen und das Chorion zu zerstören vermögen und auf diese Weise in den kindlichen Kreislauf gelangen können. (z.B. Tuberkel- und Leprabazillen und Eiterkokken).
3. Die filtrierbaren Viren. Ihre Durchgängigkeit ist abhängig von der Molekulargrösse der einzelnen Virusarten.

Interessant und in diesem Zusammenhang besonders erwähnenswert sind die Feststellungen von GOODPASTURE (nach WERTHEMANN), der durch eine Reihe von Arbeiten erwiesen hatte, dass a) das Chorion, im Vergleich zum Amnion, eine gewisse Unempfindlichkeit gegenüber infektiösem Material zu zeigen schien; b) dass im allgemeinen artfremdes Eiweiss die hämochoriale Placenta nicht passieren kann, Antikörper dagegen (Agglutinine, Hämolysine, Antitoxine), gleichgültig, ob sie artfremden Ursprungs oder durch aktive Immunisierung der Mutter direkt entstanden sind, leicht passieren können. Setzt man diese Erkenntnis in Relation zu der von WISLOCKI, der eine hohe Phagocytosefähigkeit der Chorionzellen z.B. gegenüber kolloidalen Farblösungen nachwies, und verfolgt -mit WERTHEMANN- den Gedanken, dass artfremdes Eiweiss u.U. ebenfalls von diesen Epithelien gespeichert und auch Virusarten und andere infektiöse Agentien auf solche Weise aufgenommen werden können, dann erscheint die Placenta als Membran in einem neuen Licht: nach dieser Hypothese wäre sie keine Barriere im eigentlichen Sinne, sondern würde im Gegenteil verschiedenen Viren günstige intrazelluläre Entwicklungsmöglichkeiten bieten. In die gleiche Richtung zielen die Annahme, dass auch geringe Virusübertritte im Stadium der Organogenese zu Fehlbildungen führen können, und ihre Begründung, dass sich das Virus in den rötalen Zellen vermehrt, besonders, wenn sich diese im Zustand lebhaften Zellstoffwechsels befinden (LEVADITI nach WERTHEMANN).

Auch TÖNDURY schrieb 1952 nach kritischen Untersuchungen, dass der Embryo in den ersten Schwangerschaftsmonaten einen ausgezeichneten Nährboden für das Rötelnvirus abgibt. Ausser für Infektionserreger ist die Placenta nachgewiesener Massen für andere Stoffe durchgängig: für Anelektrolyten und Elektrolyten (bis zu einer bestimmten Molekulargrösse) durch einfache Diffusion; für lipoidlösliche Substanzen auf dem Wege ihrer Löslichkeit, da die Placentaoberfläche lipide Phasen besitzt (ANSELMINO nach WERTHEMANN); und für alle Substanzen, die sich nicht unter diese zwei Permeabilitätsarten einordnen lassen, deren Durchgang aber ebenfalls sichergestellt ist, durch einen aktiven, meist mit besonderen Leistungen der Zelle verbundenen Transport. Auf welche Weise die Zelle diesen leistet, ist nicht genügend geklärt.

Als ursächliche Möglichkeiten, die durch Schädigungen der Frucht oder des Keimes zu konnatalen Dysplasien führen können, kommen noch folgende exogene Faktoren in Frage:

1. Strahleneinwirkung
2. Experimentell-operative Eingriffe (am Tierembryo)
3. Chemische Giftwirkungen
4. Physikalische Momente
5. Sauerstoffmangel
6. Infektiöse Agentien
7. Alimentäre Mangelschäden und psychische Traumen
8. Stoffwechselstörungen; abnorme hormonelle Einwirkungen
9. Kropfnoxe

1.

Aktinische Strahlen, unter denen Röntgenstrahlen eine besondere Rolle einnehmen, weil sie seit 1895 schon diagnostischen Zwecken und sehr bald auch einer therapeutischen Nutzenanwendung dienten und weil sie wegen der Häufigkeit in der Applikation noch heute führend sind, schaden dem Keim und stören die embryonale Entwicklung. Dabei gilt allgemein, dass die verschiedenen Gewebe in den verschiedenen Phasen der Entwicklung von sehr unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber Röntgenstrahlen sind. Ihre Röntgensensibilität verhält sich direkt proportional zum Grad der Differenzierung der Zellen = Gesetz von BERGONIÉ-TRIBONDEAU (nach WERTHEMANN).

Angriffsziel der Strahlen ist Zelle und Kern. Einen Schwellenwert gibt es für die Wirkung nicht. Jede einzelne Ionisation ist mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit mutationsauslösend. Doch kann in weiten Grenzen die Häufigkeit strahleninduzierter Genmutationen als der zugeführten Strahlendosis proportional angesehen werden (nach WENDT).

Längst sind auch beim Menschen Keimschäden nach Röntgenbestrahlung als Parakinese bekannt und anerkannt. Über die idiokinetische Gefahr und Wirkungsbreite liess sich indessen keinerlei Aufschluss gewinnen. Als Folgen der parakinetischen Gefahr der Keimschädigung beim Menschen werden allgemein verringerte Fertilität und Vitalität, erhöhte

Abortfrequenz und verzögerte Entwicklung angegeben. Ferner führte WINTZ Herzmissbildungen, Anencephalus, Hydrocephalus internus (einmal in Verbindung mit Mongolismus), Mikrocephalie und Mongolismus, Encephalocoele, Trachealdefekte, Katarakt beiderseits und verschiedene congenitale Hernien als Defekte an, die er nach dem bis 1933 bekannt gewordenen Geburtenmaterial bei Kindern von vor der Zeugung röntgenbestrahlten Müttern gefunden hatte. Auffallend ist der hauptsächlich in der älteren Literatur immer vermutete Zusammenhang zwischen Röntgenshaden und Mongolismus. MARTIUS nimmt 1926 Bezug auf Veröffentlichungen von SEYNSCHE, GUMMERT und BOLAFFIO über Fälle, in denen mit Röntgenstrahlen arbeitende Väter ein oder mehrere mongoloide Kinder gezeugt haben. Er hält die parakinetische Gefährdung beim Mann für grösser als bei der Frau.

Der erste von WAGNER 1924 mitgeteilte Fall einer Fruchtschädigung nach Röntgenbestrahlung der Graviden - mit dem Effekt der Taubheit beim Kind - wurde bereits erwähnt.

1927 veröffentlichte ZAPPERT die Ergebnisse seiner Untersuchungen nach einer therapeutischen Strahlendosis und stellte eindeutig fest, dass nach Bestrahlung der Mütter in den ersten Monaten der Schwangerschaft der Fötus das sehr scharf umrissene Krankheitsbild der röntgenogenen fötalen Mikrocephalie aufweisen könne, die ausser durch Mikrocephalie noch durch Augenstörungen (Mikrophthalmie, Kolobom, Chorioretinitis, Aplasie des Nervus opticus, Linsentrübungen) und durch allgemeine körperliche Unterentwicklung charakterisiert sei. Während es sich hier um einen embryopathischen Schaden durch Bestrahlung des schwangeren Uterus handelte, wurde 1949 von ZEDER der Fall einer Fötopathie nach Röntgenbestrahlung zu Beginn des 10. Lunarmonats angegeben. Das Neugeborene wies eine -fragliche-Läsion des ZNS auf und eine Kachexie, die als Folge der Toxinvergiftung gedeutet werden musste. ZEDER unterschied die direkte Fruchtschädigung, bei welcher der Föt in utero von Röntgenstrahlen getroffen wird von der indirekten bei der durch extragenitale Bestrahlung der Mutter Streustrahlen oder Stoffwechselprodukte von strahlengeschädigten Zellen zur Frucht gelangen.

2 weitere Fälle von Röntgenshaden wurden 1953 durch CREVELD bekannt: Die Mutter eines typischen Röntgenkindes wurde in den ersten 6 Wochen der Gravidität bestrahlt (Schilddrüse). Eine andere Mutter wurde 4 mal

mit Röntgenstrahlen, wegen Rückenschmerzen, behandelt und brachte ein ausgetragenes Kind mit einem Geburtsgewicht von 2000 g, Mikrocephalie, Anomalien der Augen, des Skelettes und der Geschlechtsorgane zur Welt.

Als besonders erwähnenswert darf hier noch der von SIMPSON, HEMPELMANN und FULLER erwiesene statistische Zusammenhang zwischen diagnostischen Röntgenuntersuchungen gravider Frauen und späteren neoplastischen Erkrankungen ihrer Kinder angeführt werden (1955).

Über einen Fall von Radiumbestrahlung einer Graviden mit nachfolgendem kindlichen Schaden schrieben BOGAERT und RADEMECKER. Die 47-jährige Mutter war in Mens V-VI, als die Schwangerschaft noch nicht bekannt war, wegen Collum-Epithelioms in 3 Sitzungen bestrahlt worden. Das 15 Tage zu früh geborene, untergewichtige Kind (1,8 kg) blieb in der Entwicklung allgemein zurück und kam mit 13 Jahren im Coma uraemicum nach chronischer Nephritis ad exitum. Bei der Sektion fanden sich -ausser einem für die letzte Erkrankung typischen Befund- Mikro- und Polygyrie, Zellverlagerungen, Schädigung der Purkinje-Zellen und der Myelinisation, ausserdem eine beträchtliche Gliose in der weissen Bahnsubstanz.

In seinem Referat über "Die Möglichkeit von Fruchtschäden nach Ultraschallbehandlung" stellte FRIEDERISZIK 1952 besonders heraus, dass durch Beschallung des schwangeren Uterus ein Abort herbeigeführt werden könne. Ferner betonte er die grosse Empfindlichkeit der weiblichen Keimdrüsen gegenüber dieser Behandlungsmethode und teilte erstmals einen Fall von Missbildungen nach Ultraschall-Anwendung 3 Monate vor der Konzeption mit (Vitium cordis, offener ductus Botalli, Aortenstenose, Klumpfüsse, gedoppelte Milz, Missbildung der Augenlider).

Auf die teratogene Wirkung der Atombombe wies SUNDAL 1954 hin.

2.

Über experimentell-operative Eingriffe an niederen jungen Keimen die LEHMANN in Form von Verpflanzungsversuchen und Defektsetzungen und TÖNDURY durch Defekte in einem "Organisator" vornahmen, berichtete WERTHEMANN 1948.

3.

WERTHEMANN beschrieb auch die Giftwirkung verschiedener chemischer Substanzen -im Tierexperiment- auf die Keimesentwicklung: Selenium und Lithiumchlorid, wonach Zyklopien, Anophthalmien, Otocephalien beobachtet werden konnten. Die Selektivität der Wirkung auf das Urdarmdach erklärte LEHMANN mit dessen geringer Masse und seiner aussergewöhnlichen Beanspruchung zur Zeit der Induktion des ZNS. STOCKARD konnte bei Fischen ähnliche Anomalien durch Vergiftung der Keime mit Magnesiumsalzen, Äther, Chloräthan und Alkohol erzielen. Gleiches berichtete LAMY von Vögeln. Auch hierbei fiel sofort auf, dass nicht die Giftigkeit des Stoffes das Bild des ~~teratogenetischen~~ Effektes bestimmte, sondern für diesen nur der Zeitpunkt des Angriffs und die Entwicklungsphase, in der sich der Keim gerade befand, entscheidend waren. Durch Lostinjektionen bei der graviden Maus konnten THALHAMMER und HELLER-SZÖLLÖSY 1955 folgende Entwicklungsstörungen erzeugen: Polydaktylie, Hypodaktylie, Spaltfuss, Stummel Extremitäten, Gaumenspalten sowie auch Hydramnion, Oligoamnion und Amnionverklebungen. SANSONE und ZUNIN fütterten trächtige Ratten zu verschiedenen Perioden mit Aminopterin und stellten vermehrtes Absterben und Resorption der Föten und ein stärkeres Auftreten von Missbildungen wie Hydrozephalus, Verminderung der Hirnsubstanz, Mikromelie und Hasenscharten fest.

Die schädliche Wirkung des Chinins auf Keim und Frucht wurde immer wieder hervorgehoben. WINDORFER konnte 1953 2 Fälle von kindlichen Missbildungen -Hydrozephalus im einen, Klippel-Feilsche-Deformität der Halswirbelsäule, Hypospadie, Fibrolipom der Cornea und Strabismus im anderen Fall- auf Chinin zurückführen, das von den Müttern im ersten

Schwangerschaftsdrittel zum Zwecke der Abtreibung genommen worden war. Ferner beobachtete WINDORFER ein Neugeborenes mit halbseitiger Arhinencephalie und Anophthalmie, doppelseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Mikrocephalus, Herzfehler und Analatresie, dessen Eltern regelmässig chemische antikonzeptionelle Mittel angewendet hatten. Der von REED, BRIGGS und MARTIN 1955 veröffentlichte Fall beansprucht besonderes Interesse, weil hier nach Einnahme von Chinin während der Gravidität neben anderen Schäden auch Taubheit bei dem Kind festgestellt wurde. Die kindlichen Defekte -Taubheit, congenitale Glaukome, Herzanomalien und Schwachsinn- entsprachen den nach Röteln bekannten, doch liess sich eine solche Möglichkeit ihrer Entstehung ausschliessen, während der Versuch des artefiziellen Abortes mit Chinin in Mens IV-V zugegeben wurde. Verff. schrieben dem Chinin eine spezifische Wirkung auf das Gehörorgan zu, wodurch eine Degeneration des Nervus acusticus und des Spiralganglions sowie des peripheren Neurons zustande kommen würde. Ferner bewirke das Chinin nach Angabe von REED, BRIGGS und MARTIN -als ein Protoplasmagift- eine Störung des Zellstoffwechsels, womit die Schädigung der Grosshirnrinde erklärt wurde. Das durch Chinin hervorgerufene Persistieren des Mesoderms, das bis zum 5. Fetalmonat den Filtrationswinkel der Augenvorderkammer ausfüllt, habe das congenitale Glaukom entstehen lassen.

Auch UHLIG (1956) vermutete eine teratogene Spezifität des Chinins für die frühe Entwicklungszeit, weil in den von ihm beobachteten Fällen die Anamnesen der Mütter mit versuchter medikamentöser Schwangerschaftsunterbrechung, die Fehlbildungen und Organveränderungen bei den Kindern mit den embryologischen Daten und tierexperimentellen Ergebnissen völlig übereinstimmten. 1957 konnte UHLIG 6 weitere Fälle von kindlicher Missbildung nach Abtreibungsversuchen der Mutter mit Chinin, Alkohol, Senfsitzbädern und Seifenspülungen mitteilen. Bei den Kindern standen Schäden des ZNS (Idiotie, Hydrocephalus, Mikrogyrie) im Vordergrund.

Aus LYONNETs Publikation wurde 1955 bekannt, dass nach einem misslungenen Abtreibungsversuch (in Mens I) termingerecht ein Kind mit Hydrocephalus und Spina bifida geboren wurde.

THIERSCH und MELTZER (1956) nannten Missbildungen eine Folge von Versuchen zur Einleitung eines therapeutischen oder eines "kriminellen"

Abortes durch zellteilungsverhindernde ("zytostatische") Pharmaka und warnten eindringlich vor ihrer Verwendung. In 12 Fällen von therapeutischem Abort mit dem Zytostatikum Aminopterin war in 3 Fällen der Fötus nicht abgestorben und ausgestossen worden und es waren Missbildungen wie Meningoencephalocele, Hydrocephalus, Hasenscharte und Wolfsrachen entstanden. In einem weiteren Fall hatte die Patientin zum Zwecke der Abtreibung missbräuchlich Aminopterin eingenommen, worauf Blutungen eintraten, ohne dass es zu dem erwünschten Abort kam. Das dann zeitgerecht geborene Kind zeigte Schädelmissbildungen wie Synostosen der Sutura lambdoides und Lückenbildungen der Squama occipitalis. Über eine mögliche Hirnschädigung konnte beim Zeitpunkt der Geburt noch nichts Endgültiges ausgesagt werden.

PACHE erinnerte 1952 daran, dass PFAUNDLER den "intrauterinen Keimtod" vor der Geburt ein häufigeres Ereignis als die Geburt eines lebenden Kindes überhaupt nannte. Er gab für 34,8 % der Fälle einen Abortus arteficialis an.

Vor chemischen Antikonzipientien warnten 1933 SCHLEISSNER, der damit 3 Fälle von auffälliger allgemeiner Hypoplasie in Zusammenhang bringen konnte, und 1934 FECHT (zitiert nach REHM). Seitdem verstummten die warnenden Stimmen nicht. Auch GREBE und WINDORFER (1953) wiesen besonders darauf hin und suchten den ätiologischen Faktor für die Entstehung einer Arhinencephalie in der Anwendung antikonzeptioneller Mittel.

Die Wirkung von Medikamenten auf das Kind untersuchte JOSTEN 1956. Nach seiner Auffassung können auch nach dem 3. Schwangerschaftsmonat durch Streptomycin kindliche Entwicklungsstörungen des Innenohres hervorgerufen werden, während die übrigen Antibiotika bisher niemals Fetalschäden verursachten. Die Medikamentenwirkung in der späteren Schwangerschaft wurde an Nikotin, Morphin, Salvarsan, Sulfonamiden, Vitaminen, Hormonen, Cortison, Periston, Methylthiouracil und den Mitosehemmern erörtert und auf jeden Fall eine vorsichtige Dosierung empfohlen. Im Tierexperiment gelang es WARKANY und KRASER bei trächtigen Mäusen die schädliche Wirkung des Cortisons nachzuweisen.

1926 hatte MARTIUS den Alkohol als ein parakinetisches Keimgift be-

zeichnet. Über seine fruchtschädigende Wirkung wurden uns keine präzisen Angaben bekannt, allerdings hatten z.B. SZASZ, CZINKOTSZKY und CZIKAJLO ihn als eine für die Entstehung von Spina bifida und Meningocele verantwortliche Komponente in Betracht gezogen (1955). Nach EGMONDs Mitteilung (1954) aber dürfte als feststehend gelten, dass er zu dauernden Veränderungen am Gehörorgan führen kann.

4.

Die Frage, ob physikalische Einwirkungen einen schädlichen Einfluss auf den Föten in utero ausüben, wurde zeitweise überschätzt, blieb aber dann umstritten. Im Allgemeinen galt das Kind im Mutterleib als hinreichend geschützt, doch betonte WOLFF 1903, ... aus klinischen und theoretischen Gründen, dass der Klumpfuß und die angeborene Hüftluxation amniogener Natur seien, im Speziellen eine Folge von Fruchtwassermangel". Auch BUMM (nach WOLFF) sagte über thermische Einflüsse, dass "Wärmestauung bei sehr hohem Fieber der Mutter den Tod des Fetus bewirken kann...". Nach der Einteilung, die BROWNE 1955 gab, kann es 1. durch ungünstige Lage eventuell zu einer Überstreckung der Gelenke kommen; 2. durch wachsenden mechanischen Druck bei zu wenig Fruchtwasser ist die Entstehung von Haken- und Klumpfuß begünstigt; 3. kann wachsender hydraulischer Druck bei zu viel Fruchtwasser eine Gelenksversteifung in pathologischer Haltung (an den oberen und unteren Extremitäten) zur Folge haben.

Uns stellt sich die Frage nach schädigenden mechanischen Momenten bei Überdenken der Tatsache, dass bei unehelichen Geburten prozentual mehr Missbildungen zu sehen sind als bei ehelichen. Abgesehen von der Möglichkeit eines gelegentlichen uterinen Traumas nach versuchtem Abort liesse sich eine weitere Verbreitung mechanischer antikonzeptioneller Mittel annehmen.

Einen solchen Fall beschrieb BRAKELEY 1932: die Mutter eines missgebildeten Chinesenkindes, bei dem Ektopie der Blase, Nabelschnurdurchbruch und unvollständiges Offenbleiben der vorderen Bauchwand beobachtet worden waren, hatte vor und während der Schwangerschaft ein Intrauterin-Pessar getragen.

Die von WOLFF 1912 erörterte Frage, ob und welche Rolle ein pränataler Sauerstoffmangel beim Zustandekommen einer Entwicklungsanomalie spielen könne, wurde durch die interessanten Versuche BÜCHNERs u. a. geklärt, der bei Tritonen gesetzmässige Missbildungen erzielte, indem er die Eier im frühesten Entwicklungsstadium in Unterdruckkammern verbrachte (nach WERTHEMANN 1948). Je nach dem Grad der Luftverdünnung erfolgte eine Verzögerung in der Keimesentwicklung oder Tod, und die Keime -abgestorben oder lebend- zeigten Missbildungen, vornehmlich in der Entwicklung der Neuralplatte und der Neuralwülste. Die auf diese Weise entstandenen Synophthalmien und Zyklopien gliederten weitestgehend denjenigen, die nach operativer Defektsetzung, chemischer Schädigung und teilweise auch nach Röntgenbestrahlung zu beobachten waren. Hier kommt ursächlich nur der Sauerstoffmangel in Frage. Dieser wurde auch -als einer von mehreren Faktoren- für die in der 6. -9. Fetalwoche entstehenden mongoloiden Hemmungsmissbildungen verantwortlich gemacht.

INGALLS belegte dies in seinem Aufsatz über "Die Ätiologie des Mongolismus" 1947 mit genauen Angaben über die Beziehung von Mongolismus zu Blutungen und drohendem Abort: die Mütter mongoloider Kinder hatten in 17% der Fälle Blutungen gehabt (etwa Mens II) gegenüber 1% Blutungen in Schwangerschaften mit Normalgeburten. Ferner teilte er einen Fall mit, in dem eine Anoxämie nach Blutungen zum Mongolismus führte (eine 36-jährige Mutter, die am 16. Schwangerschaftstag einen Autounfall mit Vaginalblutungen erlitt, gebar mongoloide Zwillinge). Im Tierexperiment traten nach Einwirkung von Alkohol, Äther und Chloroform -auf dem Wege einer Behinderung der O₂-Aufnahme des Nervengewebes- Störungen in der Gehirn- und Gehörentwicklung auf. Das Vorhergesagte erklärt sich daraus, dass das embryologische Gewebe überhaupt, insbesondere aber das embryologische Nervengewebe, sehr viel Sauerstoff benötigt. Ein O₂-Mangel - u. U. schon als Folge einer falschen Implantation des Eies (Tubenschwangerschaft oder Placenta praevia, bei deren Vorhandensein sich 3 mal so viel Missbildungen fanden wie bei normaler Placenta) - kann daher leicht zu Abnormitäten führen.

Der 1932 von NORDMANN, SCHÖDEL und JOHANNES geschilderte Fall eines mit verschiedenartigen Missbildungen geborenen Kindes, dessen Mutter in der 4.-8. Graviditätswoche anhaltende vaginale Blutungen nach einem Sturz hatte, könnte hier nachträglich seine Aufklärung finden.

Inzwischen haben BÜCHNER, BROMBERG, INGALLIS, GREBE, CANON, RÜBSAAMEN, LEDER, PFLAUM, YLLPÖ, BORN, DEGENHARDT, SAUERBREI u. a. weitere Arbeiten über Sauerstoffmangel veröffentlicht und seine Bedeutung als ursächlichen Faktor für die Entstehung connataler Dysplasien unterstrichen.

PFLAUM fand 1953 bei ungefähr 900 Fällen von fetaler Anoxie in den Jahren 1950 bis 1952 an verschiedenen Kliniken eine Mortalität von 5%. Bei 70% der Epileptiker liess sich eine Anoxie-Anamnese nachweisen, ebenso bei Geburtstraumen in 21%, bei Mongolismus in 16%, bei Frühgeburten in 6%, bei Myxödem in 3,5 % der Fälle.

YLLPÖ (1954) betonte, dass jede Störung in der Sauerstoffversorgung, wie z. B. infolge Erkrankung der Placenta, deren vorzeitiger Lösung oder Verkalkung, schwerste Schaden bei dem Kind nach sich ziehen würde. Die hohe Mortalität der übertragenen Kinder wird nach PFLAUM neuerdings auch auf O₂-Mangel zurückgeführt.

Auch RÜBSAAMEN gelang es 1955, durch Sauerstoffmangel an Amphibien und Huhnern phasenspezifische Missbildungen zu erzeugen. Auf Grund seiner Befunde an Amphibienkeimen nahm er eine Störung bei der Materialbewegung zur Zeit der Gastrulation und der induktiven Potenz des Organisators sowie eine Beeinflussung der Ausbildung des Organisators selbst an.

In Basel, Boston, in Japan und in Russland wurden kurzfristige Sauerstoffmangel-Experimente an Säugerembryonen gemacht (WERTHEMANN und REINIGER 1950, INGALLS und Mitarbeiter 1950, 1952, MURAKAMI und KAMEYAMA 1954, BODJAZINA 1954 nach BÜCHNER 1955), und es gelang inzwischen, fast alle Missbildungen des Menschen am kaltblütigen und warmblütigen Wirbeltiere zu reproduzieren.

Die Versuche von DEGENHARDT und KLADETZKY (1955) sollen besonders hervorgehoben werden, weil sie in einem von SAUERBREI veröffentlichten Parallelfall durch einen Schaden am Menschen ihre traurige Bestätigung fanden. DEGENHARDT und KLADETZKY hatten trachtige Ka-

ninchen zwischen dem 7. und 15. Tag der Gravidität 4-7 Stunden lang einem O_2 -Partialdruck von 45 mm Hg ausgesetzt. Durch Schädigung der Chordaanlage entstanden Missbildungen der Rückenwirbel (zwischen 8. -10. Tag).

Über fetale Mikrocephalie durch Unterdruckbehandlung einer Graviden in der Klimakammer, berichtete SAUERBREI. Weil dem älteren Kind einer schwangeren Mutter wegen Keuchhustens Unterdruckbehandlung verordnet war, nahm auch die Gravide in der 5. -8. Schwangerschaftswoche an 8 Sitzungen in der Klimakammer teil und war dadurch 6 Stunden, 40 Minuten einem Sauerstoffmangel ausgesetzt. Dem behandelnden Arzt war die Schwangerschaft nicht bekannt. Das termingerecht geborene Kind war mikrocephal.

Als Ursachen dieser Missbildungen müssen Hemmungen des oxydativen Stoffwechsels -Hemmungen der Atmungsprozesse- angesehen werden. Nach BÜCHNER (1955) kann es zu dieser Störung nicht nur durch Entzug von Sauerstoff, sondern auch durch Mangel an Brennstoff, vor allem durch Glukosemangel kommen. BÜCHNER erinnerte in diesem Zusammenhang an ausführliche Untersuchungen von LANDAUER (1945-1953) und MOSELEY (1947), die durch Injektion geringer Mengen Insulin in den Dottersack Missbildungen am Hühnchen hervorrufen konnten. Diese Ergebnisse wurden 1948 von ZWILLING und 1950 und 1952 von DURAI-SWAMY durch analoge Versuche bestätigt. Am Kaninchen konnte CHOMETTE 1955 durch Einschränkung der Blutzufuhr und der Zuckerzufuhr infolge eines oder mehrerer Insulinschocks in der ersten Schwangerschaftsperiode schwere Missbildungen erzielen (nach BÜCHNER).

Ferner spielen Fermenthemmungen, die den Ablauf der Oxydationen stören, eine grosse Rolle bei der Entstehung der congenitalen Anomalien. TIEDEMANN sah 1954 Missbildungen an Tritonenkeimen durch Blausäure; auch BURGHARDT mit STROINK (1951) beobachtete gleiche Schäden am Tritonenkeim durch Urethan. Durch die verschiedenen Farbstoffe wie Trypanblau und Janusgrün liess sich ebenfalls eine oxydationshemmende Wirkung erreichen und als Folge davon waren Missbildungen an schwangeren Ratten, Mäusen und Kaninchen nachweisbar (GILLMANN 1951, HAMBURGH 1952, HARM 1954, MURKAMI 1954, BRAUN 1954, zitiert nach BÜCHNER).

Der Sauerstoffmangel und die grosse Wahrscheinlichkeit einer dadurch bedingten Missbildung bei heterotoper Schwangerschaft beansprucht in besonderem Masse ärztliches Interesse (Schwangerschaftsfürsorge!) Es darf darum an dieser Stelle noch einmal auf die Gefährdung des Kindes bei Tubargravidität und Placenta praevia hingewiesen werden. Aber auch die Neigung zu Missbildungen nach längerer Amenorrhoe, Abort, Geburt und Abtreibung bei bald darauf folgender Gravidität ist von diesem Gesichtspunkt aus zu verstehen. BÜCHNER wies 1955 darauf hin und erklärte diese Tatsache mit einer Ovarialinsuffizienz und zwangsläufigen Störungen im zyklischen Aufbau der Uterusschleimhaut. Ist die volle Reife des Eibettes nach den angeführten Ereignissen noch nicht wieder erlangt oder ist sie -bei jugendlichen Gebärenden (bis zu 20 Jahren)- überhaupt noch nicht erreicht, oder ist sie bei Gebärenden jenseits des 40. Lebensjahres u. U. schon wieder verloren, dann muss mit einer erhöhten Missbildungsrate gerechnet werden. Daraus folgerte BÜCHNER, dass "eine Missbildung am seltensten bei der Frau in der Zeit ihrer geschlechtlichen Blüte eintritt" (21. -35. Jahr). Das erste Kind und die Kinder, die nach der 5. Geburt geboren werden, sind am häufigsten von Missbildungen betroffen. Statistisch belegt wurde diese Feststellung durch die Untersuchungen GEYERS (1939), BÜCHIs (1950), INGALLS und Mitarbeiter (1954), zitiert nach BÜCHNER (1955). Als Beispiel darf angeführt werden, dass im Beobachtungsgut von GEYER ein Drittel der mongoloiden Kinder Erstgeborene waren, ein Viertel 6. -17. Kinder.

Die ganz allgemein mit 1 % angegebene Missbildungsquote hatte WOLF in Beziehung zu dem Alter der Mütter gebracht und dabei folgendes Bild erhalten:

	Gebäralter:	Missbildungen:
Gruppe I	- 21 Jahre alt	0,93 %
Gruppe II	22 - 35 Jahre alt	0,91 %
Gruppe III	36 - 40 Jahre alt	1,63 %
Gruppe IV	über 40 Jahre alt	2,43 %

Auf diese vier Altersgruppen waren die verschiedenen Missbildungen wie folgt verteilt:

Altersgruppe	I	II	III	IV
Missbildungen des ZNS	28,7%	31,4%	31,7%	37,0%
Missbildungen der Extremitäten	32,6%	28,4%	23,8%	7,4%
Spaltmissbildungen des Gesichtes	14,8%	17,3%	15,8%	11,1%

Es besteht also eine quantitative und qualitative Verschiebung der Missbildungen in Abhängigkeit von dem Gebäralter der Mütter. Besonders auffällig ist das ebenfalls mit dem Alter gleichlaufende Ansteigen der neuroektodermalen Entwicklungsstörungen.

Auf die Erhöhung der Missbildungsrate in Krisenzeiten soll an späterer Stelle eingegangen werden.

In einer katamnestischen Studie über mögliche Ursachen von 179 angeborenen Missbildungen bei Kindern bis zum vollendeten 1. Lebensjahr konnten RÜBSAAMEN und LEDER 1955 Sauerstoffmangel als Folge von Blutungen und Nidationsstörungen anführen und durch Vergleich des Zeitpunktes der exogenen Schädigung mit der Art der daraus entstandenen Missbildung weitgehend sichern. Bei den 139 Probanden, über die sich Material beschaffen liess, waren 8 mal fieberhafte Fehl- oder Frühgeburten der Schwangerschaft vorausgegangen, 9 mal lagen Fehlgeburten oder Geburten kurz vor der Konzeption, 12 mal wurden Menstruationsstörungen, 21 mal Placentaanomalien, 21 mal Blutungen im 1. Trimenon und 8 (gesicherte) Abortversuche angegeben.

6.

Als infektiöse Agentien sind die oben schon eingehend behandelten Viren zu nennen mit ihren klinisch und teilweise pathologisch-anatomisch sichergestellten Dysplasien. Van GILSE lieferte 1948 für Röteln dazu den experimentellen Beweis: er impfte die Embryoneneier von Hühnern mit Gurgelwasser von Rötelnkranken und erzeugte so congenitalen Katarakt bei jungen Hühnchen.

1956 liess TÖNDURY verschiedene Virusarten (Influenza-A-Virus, Mumpsvirus und New Castle-disease-Virus) auf die Keimscheibe des Hühnerembryos einwirken und konnte dadurch deutlich machen, dass "der Missbildungstyp nicht von einem Lokaleffekt, sondern vom Differenzierungsgrad des Keimlings im Moment der einsetzenden Schädigung abhängt". Die sich am stärksten teilende Zelle ist die empfindlichste. Auch ADAMS, HEATH, IMAGAWA, JONES und SHEAR infizierten 1956 trächtige Mäuse mit einem humanen Influenzastamm und fanden in den Würfen vermehrt Aborte und Missbildungen. Frühzeitige Infektion von Hühnerembryonen mit Influenza-A-Virus führte zu Gehirn-, Augen- und Wirbelsäulenmissbildungen, die sich durch rechtzeitige Gabe von Antiserum verhindern liessen.

7.

Als nach dem 1. Weltkrieg und in der damaligen Nachkriegszeit eine Erhöhung der Missbildungsquote verzeichnet wurde, wies FINKELSTEIN (zit. nach WERNER 1926) -ausgehend auch von der auffallenden Zunahme des Mongolismus- darauf hin, dass dies möglicherweise "eine Folge der körperlichen und seelischen Misere der Gegenwart" sei. Wie sehr gleicht dieser Hinweis demjenigen NAUJOCKS nach dem 2. Weltkrieg ! NAUJOCKS sprach nach dem unter gleichen Verhältnissen wieder beobachteten Ansteigen der Missbildungsrate von der nicht abzuschätzenden Bedeutung der Probleme unserer Zeit für spätere Generationen, wenn es durch Hunger und psychisches Trauma zu einer keimgiftartigen Schädigung der mütterlichen Gonaden gekommen sein sollte. Die Fragestellung lautet hier nicht mehr: Keimschaden oder Störung der Embryonalentwicklung ? Beides ist möglich; darüber hinaus ist sogar an einen progenetischen Schaden zu denken.

KLEBANOW (nach WOLF), der nach dem 2. Weltkrieg ausgedehnte diesbezügliche Untersuchungen anstellte, nahm an, dass diese Noxen -Ernährungsmangel und starke psychische Belastungen- direkt oder über eine Allgemeinschädigung des gesamten Organismus zu Rückbildungsvorgängen im Bereich der weiblichen Ovarien führen und damit einen exogen bedingten Keimschaden veranlassen können. In diesem Zusammenhang erwähnte er die Beobachtungen ovarieller Insuffizienz nach vorausgegangener Amenorrhoe

infolge starker körperlicher und seelischer Überbeanspruchung.

Ach STEFKO (zitiert nach WOLF) fand 1923 bei verhungerten russischen Frauen keine Follikel.

KLEBANOW (1949) hatte von 1430 jüdischen Neugeborenen der Nachkriegszeit bei 58 = 4% teils leichtere, teils schwerere Missbildungen gesehen. Unter diesen stand der Mongolismus -bei 12 Kindern- obenan, gehäuft fanden sich ferner Abnormitäten der Haut und der Hautanhangsgebilde wie Hämangiome und Nävi, und in 5 Fällen war ein Hydrocephalus zu beobachten, der im Allgemeinen bei 1000-1500 Geburten nur 1 mal vorkommt. Die restlichen Missbildungen verteilten sich auf Anencephalus, Spina bifida, Klumpfußbildung, Poly- und Adaktylie u. a.

HOUET, R. und LECONTE-RAMIOUL beschrieben 1950 einen Fall, in welchem es bei einer zwei Jahre lang in einem DP-Lager avitaminotisch ernährten Mutter zweimal zu einer Schwangerschaft kam. Das erste -normal geborene- Kind starb im Alter von nur vier Monaten an einer chronischen Verdauungsstörung; Verff. hielten es für geschwächt durch die quantitativ und qualitativ unzureichende Ernährung der Mutter. Vier Monate nach dem ersten Partus erfolgte die zweite Konzeption. Die Mutter litt in den ersten Monaten an besonders starkem, aber auch während der weiteren Zeit anhaltendem Erbrechen. Es wurde ein Knabe mit einer doppelseitigen Xerophthalmie und doppelseitiger Hasenscharte geboren. Vitamin-A-Teste im kindlichen Blut und Vitamin-B₂-Untersuchungen in der Muttermilch, sowie Symptome einer frühzeitigen Rachitis legten Verdacht einer vollständigen Polyavitaminose nahe.

Auch bei einer nicht schon vor der Konzeption durch Mangelernährung geschädigten Mutter kann es zu einem geschädigten Kind kommen, weil der Embryo durch Entbehrungen in der Schwangerschaft in Mitleidenschaft gezogen und in seiner Entwicklung ungünstig beeinflusst wird; ihm ist es nicht möglich, die mütterlichen Depots bis zum Extrem auszuschöpfen. Diese Beeinträchtigung kann sich in Gestalt von früher Resorption der Frucht, Abort, Totgeburt, Frühgeburt, Allgemeinschwäche des Neugeborenen oder in Form congenitaler Anomalien darstellen.

In der Literatur der letzten Jahre fanden sich immer wieder Hinweise auf Fruchtschädigungen infolge mangelhafter Ernährung der Graviden.

TAVARES (1951) deutete das gehäufte Vorkommen von Hasenscharten und Gaumenspalten - bei 1% der Bevölkerung im Einzugsgebiet der Klinik - in diesem Sinne.

1954 betonte BORN das vermehrte Auftreten von Missbildungen in Katastrophenzeiten durch unterwertige Nahrung und übermässig grosse seelische Belastungen, wie es nach beiden Weltkriegen zu beobachten war. Er verwies auf STIEVE, der histologische Veränderungen der Keimzellen nach seelischer Belastung (Gefangenschaft, Todesurteil) nachweisen konnte. Diese Schäden waren zum Teil irreparabel, denn auch nach der Rückkehr in normale Verhältnisse zeigten die Kinder dieser Frauen vermehrt Missbildungen.

Übereinstimmend stellen auch COFFEY (1956), GLATZEL (1955), PICCIONE (1955) und WIEDEMANN (1955), ebenso BAYER (1955) die Bedeutung einer mangelhaften Ernährung der Mutter für das Kind in den Vordergrund ihrer Betrachtungen, wobei GLATZEL über verringerte Stillfähigkeit der Mütter, über Verminderung der Milchmenge und Veränderung der Milchbeschaffenheit berichtete.

Über " Das psychische Trauma in der Genese der Missgeburt " machte KLOTZ 1952 interessante Angaben und teilte dazu folgende Fälle mit:

1. Eine 26-jährige Nullipara erlitt durch die Nachricht von der Verwundung ihres Mannes einen sehr starken seelischen Schock. Etwa 4 Wochen später, nach normaler Menstruation, kam es zur Konzeption und kurz vor dem normalen Termin wurde ein anencephales Kind geboren.
2. Eine 22-jährige Frau, die aus politischen Gründen ihre Heimat verlassen musste, machte vor ihrer Schwangerschaft und in deren erster Hälfte ständig starke, angstbetonte Erregungen durch. Nach normalem Schwangerschaftsverlauf gebär sie ein Kind, bei dem sich später Seelenblindheit und Idiotie herausstellte.

In Anlehnung an die erwähnten Untersuchungen STIEVES hielt KLOTZ im 1. Fall eine Schädigung des reifenden Follikels durch seelische Erschütterung für möglich, während er sich im 2. Fall nicht für einen Keimschaden oder eine Schädigung der Frucht entscheiden konnte. Dieselbe Frage wurde 1956 durch TURNER nach Untersuchung von 100 ledigen Müttern aufgeworfen und eine mögliche Auswirkung der emotionalen Spannungen während der Schwangerschaft auf das Kind diskutiert.

Beim Vergleich der Missbildungsziffern aus Friedens- und Kriegs- resp. Nachkriegszeiten (nach WOLF) ergibt sich ein eindrucksvolles Bild:

Für München gab KLEBANOW an: 1917-1941	0,99% Missbildungen,
1942-1947	1,52% Missbildungen

mit besonderem Ansteigen der mongoloiden Idiotie.

In Berlin stieg die Zahl der anencephalen Neugeborenen von

0,27% im Jahre 1943	auf
1,06% im Jahre 1948.	

Diese Beispiele fanden ihre Bestätigung durch Angaben von NOWAK (1950), ARESIN und SOMMER (1950), OTTO (1952), GANSE (1953) und PICCIONE (1955). An grossem Zahlenmaterial wurde der tatsächliche Anstieg der Missbildungsziffern in Krisenzeiten verdeutlicht und fast allgemein eine besondere Zunahme der Schädigungen des ZNS hervorgehoben.

Über die Bedeutung einzelner Faktoren in der pränatalen Ernährung ist Folgendes bekannt:

Qualitativer Eiweissmangel (der Bedarf schwankt bei verschiedenen Tierarten) hat Störungen des Genitalzyklus zur Folge.

Fett- und Kohlehydratmangel zeigen erst bei sehr starkem Entzug einen Einfluss auf die Fertilität.

Nach einem Bericht von VLYSSIDES und DERBENAGAS (1952) wurden im "Hungerwinter 1941-1942" bei 20 Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von 2600 - 2900 g im Nabelschnurblut die Gesamteiweiss-, Fett- und Cholesterinmenge bestimmt und mit den bei der Untersuchung des mütterlichen Blutes gewonnenen Werten verglichen. Im Frühjahr 1945 konnte eine Kontrollreihe von 20 normalernährten Müttern mit ihren Kindern in entsprechender Weise getestet werden. Es fanden sich bei 14 von 20 unterernährten Frauen deutlich niedrigere Eiweisswerte als bei den normalen Kontrollpersonen, ebenso waren die Fett- und Cholesterinwerte erniedrigt. Die Neugeborenen waren dystrophisch.

Ein Mangel an Vitamin A schwächt ganz allgemein die Fertilität und erhöhte die Abortbereitschaft, führt zu Zahnanomalien und zur congeni-

talen Blindheit, einerseits (bei Kälbern) in schwerer Form der Xerophthalmie oder durch knöcherne Einengung des Sehnerven; andererseits (bei Schweinen) infolge Anophthalmie oder Mikrophthalmie. Bei Ratten konnten, wenn es nicht zu der gerade hier sehr häufigen Resorption der Embryonen gekommen war, auch Kolobome der Retina beobachtet werden. Gelegentlich wurden noch Hasenscharten, Wolfsrachen, accessori-sche Ohren und abnorme Veränderungen am Urogenitalapparat gesehen. Seltener Fehlbildungen der Aortengänge und des Herzens, auch der Lungen, beschrieben 1953 WILSON, ROTH und WARKANY nach einschlägigen Tierversuchen. Nach ständigem Mangel an Vitamin A zeigten die Versuchstiere die bekannten angeborenen Defekte an Augen, Zwerchfell und Urogenitaltrakt, bzw. gelegentlich auch die weniger häufigen am Herzen und an den Aortengängen. Durch Verabreichung von Vitamin A zwischen dem 10. und 15. Tag liess sich eine Verminderung der Missbildungen erreichen, mit der auch eine qualitative Veränderung des Vitamin-A-Mangelsyndroms verbunden war. Je früher die Prophylaxe mit Gaben von Vitamin A einsetzte, desto grösser war der Erfolg.

Während bei den Experimenten von WARKANY (1954) und denen von GIROUD (1954) die angeborenen Augenmissbildungen das Bild der congenitalen Defekte nach Vitamin-A-Entzug beherrschten, fand LAMMING (1954) unter 33 Nachkommen von Kaninchen, deren Kost weniger als 1 / Carotin pro die enthielt, 26 mal einen Hydrocephalus. Die klinischen Zeichen wie Krämpfe, Paralyse, Opisthotonus hatten sich 3 bis 10 Wochen nach der Geburt bemerkbar gemacht. Unter den 40 Nachkommen der Kontrolltiere liessen sich gleichartige Erscheinungen nicht feststellen. 1956 schrieb JOSTEN, dass nach Vitamin-A-Überdosierung grundsätzlich -in bekannter Terminabhängigkeit- Missbildungen zu erwarten seien. Präzise Angaben dazu gaben GIROUD und MARTINET nach ihren Versuchen im gleichen Jahr. Danach haben hohe Vitamin-A-Gaben beim Erwachsenen Vergiftungserscheinungen zur Folge; beim Kind entstehen Bilder von akuter Hydrocephalie mit corticaler Hyperostose und Blutungen; Die A-Hypervitaminose stellt sich beim Säugling als Hydrocephalie mit gespannter Fontanelle dar. Bei Rattenembryonen liessen sich durch Vitamin-A-Überdosierung Entwicklungsstörungen des Nervensystems, der Augen und des Gaumens erzeugen. Entscheidend waren auch hier der Zeitpunkt und die Dosis !

Einen Fall von akutem benignem Hydrocephalus durch Hypervitaminosis-A (Syndrom MARIE-SEE) bei einem 4 1/2 Monate alten Säugling mit Keratomalacie, teilte EHRENGUT 1955 mit.

Vitamin-B-Armut stört den Genitalzyklus und führt zu Missbildungen am Skelett, die schon im Knorpelgewebe entstehen.

Bei den von WARKANY 1941 durchgeführten Versuchen an Ratten waren als Folge der B₂-Avitaminose nach riboflavinfreier Diät Skelettmissbildungen, darunter auch Gaumenspalten, aufgetreten. Mit diesen Deformitäten konnte WARKANY, -was seinen Untersuchungen besondere Bedeutung gab-, den genauen Zeitpunkt ihrer Determination festlegen.

LEIMBACH sah 1949 nach riboflavinfreier Kost der Muttertiere in 21% der Fälle Skelettmissbildungen.

LAMY (1950) beschrieb auch Meningocelen nach riboflavinloser Ernährung und nach Entzug von Pantothersäure erstmalig gehirn- und augenlose Tiere.

GIROUD, LEFEBRES und PROST bestätigten an Hand ausgiebiger Untersuchungen 1953 das von WARKANY zuerst beobachtete Auftreten von Gliedmassenanomalien und Gaumenspalten. Sie stellten am 21. Tag der Gravidität bei den fetalen Ratten eine starke Verkürzung der Extremitätenknochen und verzögerte Ossifikation, oft auch eine Verkürzung der Unterkieferknochen fest und glaubten, in der gestörten und verzögerten knorpeligen Vorbildung dieser Knochen den Grund für ihre Veränderungen sehen zu können. Wenn die Zugabe von Riboflavin vor dem 13.-14. Tag der Gravidität erfolgte, konnte das Entstehen der Missbildungen verhindert werden.

ZUNIN und BORRONEs Experimente bewiesen an Ratten den Antivitamincharakter des Pantoyltaurins gegenüber Pantothersäure, wodurch gleichzeitig bewiesen wurde, dass Pantothersäuremangel Missbildungen nach sich zieht (1954).

Nach neueren experimentellen Arbeiten WARKANYs, deren Ergebnisse er 1954 veröffentlichte, beeinträchtigt der Riboflavinmangel die normale Differenzierung mesenchymaler Elemente. Hier wurden ausser den bekannten Defekten auch Mikrognathie, Mikromelie, Syndaktylie, seltene Missbildungen der Rippen, Deformierungen des Oberkiefers, der Skapula und des Sternums beschrieben.

Ausser Skelettmissbildungen konnten GRAINGER und O' DELL 1954 an

B₂-armernährten Ratten auch Augenmissbildungen erzeugen, die sich durch Zugabe von Vitamin B₁₂ vermeiden liessen. Auf die Skelettmissbildungen hatte Vitamin B₁₂ erst dann einen Einfluss, wenn es zusammen mit Vitamin B₂ gegeben wurde. Gegenüber den Beobachtungen WARKANYs ging die Häufigkeit der Skelettmissbildungen nach Verabreichung von den Vitaminen A, D, E, K und B-Komplex um die Hälfte zurück; weitere Gaben von zusätzlichem Vitamin B₂ und Vitamin B₁₂ bewirkten einen noch stärkeren Rückgang.

NEUWEILER machte zur Beurteilung der Versorgungslage und des Bedarfes an Vitamin B₆ 1954 Belastungsproben mit Pyridoxin (Benadon Roche) an Graviden und kam zu dem Schluss, dass wahrscheinlich ein erhöhter Bedarf an diesem Wirkstoff für die Zeit der Schwangerschaft gegeben ist.

Nach Vitamin-D-freier Ernährung zeigen Nagetiere rachitiforme Deformierungen (Krümmungen von Radius und Tibia und Winkelbildung der Rippen), ohne dass histologisch eine Rachitis nachweisbar ist (nach Wolf).

Analoge Schädigungen an Radius, Ulna, Tibia und Fibula konnte WARKANY experimentell erzeugen.

Abschliessend darf auf die 1954 erschienene Arbeit WATTEVILLEs hingewiesen werden, in der Verf. warnte, die im Tierversuch zwar eindeutigen Ergebnisse ohne Weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen, weil die Nahrung einer Schwangeren wohl nur im Ausnahmefall über längere Zeit einen absoluten Vitaminmangel aufweisen würde. Allerdings betonte WATTEVILLE, dass sich alle an den Ratten beobachteten Vitaminmangelschäden wie Unterentwicklung, Resistenzminderung und Missbildungen auch an menschlichen Föten nachweisen liessen!

Während die Muttertiere im Experiment niemals die bekannten Symptome der Avitaminosen zeigten, sind bei schwangeren Frauen durch Vitaminmangel ausgelöste Beschwerden nicht selten. - Nach Angaben von WATTEVILLE ist der mütterliche Vitaminmangel in seiner schädlichen Auswirkung auf das Kind bis heute lediglich für Vitamin K erwiesen. Dabei kommt es im mütterlichen und kindlichen Organismus zu einer Hypothrombinämie. Durch Gaben von Vitamin K gegen Ende der Schwangerschaft kann die hämorrhagische Diathese infolge des Prothrombinmangels beim Kind verhütet werden.

Kalkmangel führt zu allgemeiner Schwächung des Nachwuchses, nach kalkarmer Ernährung der Tiere über mehrere Generationen sogar zur Brüchigkeit der Knochen mit Spontanfrakturen.

Eine Störung im Genitalzyklus -mit noch erhaltener Ovulation- lässt sich bei Tieren auch durch Phosphormangel schaffen; ähnliche Zustände werden nach nicht genügender Zufuhr von Natrium und Kalium beobachtet.

Kupfermangel ist Ursache für die sogen. "Schiller'sche Erkrankung" bei Schafen (LAMY): schwachgeborene Lämmer tragen Defekte im ZNS mit sekundärer Degeneration des Rückenmarks, speziell der motorischen Bahnen.

Mangan-arm ernährte Tiere sind ausserstande, ihre normal grossen und normalgestalteten Jungen zu säugen.

PARSONS (zitiert nach WOLF) beschrieb eine congenitale Anämie nach mütterlichem Eisenmangel, der in den meisten Fällen (bei Kaninchen) das Absterben der Frucht hervorrief.

Jodmangel, der auch in der menschlichen pränatalen Versorgung eine anerkannte Rolle spielt, zeitigt im Tierversuch -an Schweinen- Herzfehler wie foramen ovale persistenz und Unterentwicklung der Extremitäten sowie Myxödem.

8.

PACHE nannte 1951 hormonelle Störungen Ausgangspunkt für teratogene Einflüsse. Hierunter wurden gerechnet: 1. Keimdrüseninsuffizienz im Alter (Rückbildungsvorgänge), die bei über 40 Jahre alten Gebärenden vermehrt zu Missbildungen führen sollte. 2. Keimdrüseninsuffizienz nach längerer Hungerzeit. Es darf an dieser Stelle noch einmal darauf aufmerksam gemacht werden, dass nach BÜCHNER Schäden dieser Art als Ausdruck einer Hemmung der Atmungsprozesse -infolge Sauerstoffmangels- aufzufassen sind. Ausserdem darf inzwischen als feststehend gelten, dass Missbildungen nicht nur vermehrt bei überdurchschnittlich alten Gebärenden, sondern auch vermehrt bei überdurchschnittlich jungen Gebärenden erwartet werden müssen. Die Mitteilungen von MITA (1954) und McINTOSH, MERRITT und RICHARDS, SAMUEL und BELLOW (1954) mögen hier noch

Erwähnung finden, weil die Autoren im Gegensatz zu der bestehenden Meinung keinerlei Zusammenhang zwischen einem Ansteigen der Missbildungsrate und dem Alter der Mütter sehen konnten. Störungen des innersekretorischen Stoffwechsels dürften ebenfalls beim Entstehen connataler Dysplasien eine Rolle spielen.

Diabetes mellitus gehört mit in diese Reihe. Die Fertilität der diabetischen Frauen bleibt hinter dem Durchschnitt zurück; die Abortfrequenz ist auffällig erhöht; die meist übergrossen und wenig widerstandsfähigen Kinder diabetischer Mütter können congenitale Missbildungen im Sinne einer "Embryopathia diabetica" zeigen (Skelettdefekte, Schädelanomalien, Herzvitien, Anencephalie, Pneumomediastinum). Hier wurde von MAYER, J.B. (1952) und HOET (1956) für das Auftreten der kindlichen Schäden eine hormonale Dysregulation mit Schwangerschaftstoxikose verantwortlich gemacht. Diese ist als Hypoxie infolge des gestörten Sauerstoff-Kohlendioxydaustausches in der Placenta zu verstehen. In einem von MAYER 1952 mitgeteilten Fall konnte die zentrale Schädigung eines 2 1/4-jährigen Jungen auf langdauernde Hypoglykämie in der Schwangerschaft bezogen werden.

9.

Eine besondere Rolle nimmt die sogenannte Kropfnixe ein. HEGNAUER bezeichnete 1951 die congenitale Struma, die in endemischen Kropfbieten häufig beobachtet wurde, als "connatale Entwicklungsanomalie" und untersuchte sie unter besonderer Berücksichtigung des Gebäralters und der Geburtenfolge der Mutter. Zu beiden Momenten fand er einwandfrei eine Beziehung: zunehmende Frequenz des kindlichen angeborenen Kropfes bei zunehmendem Alter der Mutter; ebenso Frequenzsteigerung mit Geburtenfolge. Auf dieses Phänomen -Abhängigkeit des Auftretens von Schwangerschaftszahl und damit von der Reaktionslage des mütterlichen Organismus- wiesen auch EUGSTERs Mitteilungen hin, und BAADER belegte es mit Zahlen aus Freiburg im Breisgau, wo die Struma congenita ein häufig vorkommendes Leiden darstellt. Er fand sie bei Erstgeborenen in etwas über 3%, bei Zweitgeborenen in 6% und entsprechend weiter

ansteigend; bei Siebtgeborenen schliesslich in 14% (nach HEGNAUER).

Das Verhältnis des mütterlichen Kropfes zum kindlichen Kropf soll beleuchtet werden durch die Tatsache, dass die Mütter von Kindern mit angeborener Struma meistens selber an einem Kropf leiden und dass auch die mütterliche Verkropfung sowie die Grösse der mütterlichen Struma mit steigender Geburtenzahl zunimmt. Bei dem Zustandekommen des kindlichen Kropfes ist ein pränataler Jodmangel, wie er auch für den Kretinismus angeschuldigt wird, ursächlich beteiligt, ohne dass sich aber von hier aus über alle Zusammenhänge ein völliger Aufschluss gewinnen liesse. Auch der fast zu einem Begriff zusammengeschmolzenen Kombination: Kretinismus und Kropfendemie (Kretinismus mit all seinen Symptomen wie Zwergwuchs, verzögerte Knochenbildung, Taubheit, Myxödem, Störungen des Intellekts und der sexualen Reife)-fehlt eine bisher anerkannte einheitliche Genese.

1912 veröffentlichte MEYER den Fall einer 45-jährigen Frau mit Struma, die ein mongoloides Kind geboren hatte.

1919 wies STOELTZNER auf die Beobachtung PEIPERS hin, dass der Vater eines Mongolenkindes an Basedowscher Krankheit und die Mutter eines anderen Mongoloiden an Kropf gelitten habe.

PASMA (1948) gab an, dass in Gebieten des endemischen Kropfes mehr konnatale Anomalien als durchschnittlich auftreten; leider wissen wir nicht, um welche es sich dabei im Besonderen handelt hat.

In welchem Verhältnis stehen Kropf-mütterlicher und angeborener kindlicher- zu den Missbildungen? Gibt es eine oder mehrere auslösende Noxen, die für beide Kategorien Geltung haben?

Das Verhältnis -angeborener kindlicher Kropf und Gebäralter der Mutter- legt einen Vergleich mit den neuroektodermalen Entwicklungsstörungen (besonders Mongolismus), die ebenfalls in den höheren Altersgruppen der Mütter stärker vertreten sind, nahe und lässt, wie HEGNAUER schrieb, eine dysplastische Keimschädigung in Erwägung ziehen. Doch darf man an diese Frage wohl nur mit grösster Vorsicht herangehen, denn die konnatale Struma nimmt dadurch, dass sie sich oft in den ersten Lebensjahren spontan zurückbildet und medikamentös beeinflussbar ist und dadurch, dass sie regionär begrenzt in Erscheinung tritt, eine Sonderstellung gegenüber den Missbildungen ein. Ausserdem scheint ein endogener Konstitutions-

faktor nicht ganz auszuschliessen zu sein, wenn sich auch unleugbar gewisse verwandte Beziehungen zu anderen pränatalen Schadensursachen abzeichnen. BAADER sah in der Struma congenita die Auswirkung einer Fruchtschädigung und zählte sie zu den fetalen Schwangerschaftsreaktionen im Sinne einer Synkinogenese. Nach GUGGISBERG wird der mütterliche und diaplazentar auch der kindliche Organismus von der Kropfnuxe getroffen, wobei die Schwere der kindlichen Erkrankung abhängig ist von dem Zustand der mütterlichen Schilddrüse während der Gravidität.

WILLY hielt ebenfalls einen diaplazentaren Übergang der Kropfnuxe auf den Föten mit selektiver Schädigung seiner Schilddrüse für möglich. Gleichzeitig sah er die Struma congenita als kompensatorische Hypertrophie - zur Entlastung der mütterlichen Hypofunktion - an (BAADER, GUGGISBERG, WILLY zitiert nach HEGNAUER).

1953 beschrieb BÖRGER folgende 2 Fälle:

1. Einer hyperthyreotischen Mutter wurde ein Kind mit Mikromelie geboren, dieses Kind wies ferner eine "gewisse Ähnlichkeit" mit chondrodystrophischen Zwergen auf. -
2. Die Mutter eines Kindes vom Status BONNEVIE-ULLRICH (der symmetrischen Form) hatte in der Schwangerschaft starke Hyperthyreosebeschwerden. In Mens IV bestand akute Abortgefahr, die eine Prolutonbehandlung notwendig machte. Das Kind verstarb mit 3 Monaten, bei der Sektion fand sich eine Hydronephrose mit Ureterenstenose.

Der Verf. ordnete auch den 1. Fall dem Status BONNEVIE-ULLRICH zu und gab der mütterlichen Schilddrüseninsuffizienz ursächliche Bedeutung.

McCLINTOCK und SEWELL (1956) sprachen der Hyperthyreose einen Einfluss auf das Wachstum, die Entwicklung und Reifung des Kindes ab. Hingegen wurde die frühzeitige Behandlung eines Hypothyroidismus zur Vermeidung einer bleibenden Gehirnschädigung gefordert.

Angesichts dieser grossen Zahl und Varietät der schädlichen Agentien, und im Hinblick auf die Vielfalt ihrer Wirkungsmöglichkeiten beim in der Entwicklung begriffenen Keim stellt sich das Bild der connatalen Schäden sehr einförmig dar. Dieser Umstand führte zur Prägung des Begriffes "Monotonie der Erscheinungsformen". Phänocopien, d. h. Abbilder der hereditären Missbildungen, sind vorherrschend. Das mag seinen Grund darin haben, dass den gegenwärtigen Kenntnissen nach, wie BAMATTER ausführte, zwischen Virus und Gen eine enge Verwandtschaft besteht, insofern nämlich als beide von gleicher molekularer Grössenanordnung sind und sich in ihrer Wirkungsweise als Enzyme gleichen. Auch ähnelt die Molekularstruktur des Virus weitgehend der eines Ribonucleoproteids und die Zellkerne, und damit die Gene, sind grösstenteils aus ähnlichen Proteinkomplexen zusammengesetzt. Ein anderer Umstand, der die ätiologische Ergründung erschwert, ist der Pleiotropismus, auf den WERTHEMANN aufmerksam macht: abnorme genetische Faktoren erzeugen oft -statt einer einzelnen- ein ganzes Muster multipler Missbildungen. Den gleichen Effekt zeigen äussere Einflüsse, also Störungen infolge veränderter Umweltsbedingungen, wenn sie Organisatoren mit grossem Wirkungsbereich treffen.

Eine klinische Unterscheidung dieser phänotypischen Manifestationen bei postrubeolösen oder anderen Virusembryopathien von den hereditären ist schwierig, bisweilen unmöglich, obwohl GREGG und andere Ophthalmologen in Bezug auf Augenveränderungen nach Röteln eine spezielle Form der Kataraktbildung annahmen und auch andere Autoren die Eigentümlichkeit der Pseudoretinitis hervorhoben. Niemals aber zeigten sich postrubeolöse Herz- oder Ohrmissbildungen von gleichen Schäden hereditärer Art verschieden. Nach EGMOND ist auch eine histologische Unterscheidung der Taubheitsformen verschiedener Genese nicht möglich. Erleichtert wird die Trennung lediglich dadurch, dass das postrubeolöse Syndrom im Allgemeinen durch das gemeinsame Erscheinen gewisser Missbildungen charakterisiert ist. Auch das weitgehende Fehlen derjenigen Schäden, die häufig die Anomalien hereditären Ursprungs begleiten (Persistenz der Embryonalspalten), kann als Hinweis gelten.

Von entscheidender Bedeutung für eine exakte Diagnostik der Embryopathien ist neben sorgfältigster Erhebung -und möglichst Kontrolle- der Schwangerschaftsanamnese die Kenntnis des "kritischen Kalenders".

Dieser liess sich nach statistischer Erfassung und Auswertung des Krankengutes im Einklang mit dem Wissen um die kritischen embryologischen Entwicklungsphasen ermitteln. Die Versuche mit Röntgenbestrahlungen und Fütterungsversuche mit bestimmten Substanzen oder bestimmter Diät bei Tieren hatten zur Aufdeckung dieser kritischen Zeiten geführt. CORDES (nach HENCKEL) stellte 200 Fälle von Katarakt (in 40% kombiniert mit Herzfehlern) zusammen und hob hervor, dass in keinem dieser Fälle die mütterliche Rötelninfektion nach Ablauf von Mens III erfolgt sei. BOURQUIN bewies tabellenmässig mit 146 Beobachtungen die völlige Übereinstimmung zwischen der Art der kindlichen Missbildung und dem Zeitpunkt der mütterlichen Erkrankung, bezogen auf die Wachstumsperiode, in der die betroffenen Organe angelegt werden und gefährdet sind. Ausser dieser deutlichen Phasenspezifität besteht eine ebenso eindeutige Organspezifität und Organaffinität: die Linse des Auges, die Herzscheidewände und das Cortische Organ sind Prädispositionsstellen. Es sind dies, wie TÖNDURY (1951/52) ausführte, die Organe epidermaler Herkunft, die einen sehr intensiven Nucleoproteidstoffwechsel besitzen und keine eigenen Gefässe enthalten. TÖNDURY erinnerte an die Züchtungsversuche von Rubeolenviren *in vitro*, bei denen embryonales Gewebe als Wachstumsmedium verwendet wurde. Zunächst kam es dabei zum Wachstum der Zellen, schliesslich aber zur Nekrose und zum Kernzerfall. In Analogie zu diesen Experimenten und vor allem nach seinen eigenen Befunden an untersuchten Keimlingen schloss TÖNDURY, dass die vom Virus befallenen Organe als Kulturmedien wirken. Auch hier erfolgt eine Vermehrung des Virus, doch kommt es zur eigentlichen Störung der Organentwicklung (mit Kernzerfall etc.) erst, wenn die Differenzierungsprozesse der Zellen -und damit die Aktivierung des Stoffwechsels- ihren Höhepunkt erreicht haben. Dieser ist durch entwicklungsphysiologische Besonderheiten der Organe festgelegt (grössere Wachstums- und Differenzierungstendenz der Linsen bei frühem Beginn z.B. im Vergleich zu langsamem und später einsetzendem Wachstum der Schmelzorgane und Sinnesepithelien des Innenohres).

Die Ergebnisse dieser Serienschnittuntersuchungen von Keimlingen verschiedenen Alters -bei ärztlich sichergestellter Rubeolenanamnese der Mütter- versetzten TÖNDURY in die Lage, ein histologisch präzises Bild der verschiedenen embryopathischen Defekte zu zeichnen. Gleichzeitig brach-

ten sie Licht in das Dunkel aller pathogenetischen Betrachtungen, die sich lange Zeit auf dem Boden vager Spekulationen bewegt hatten. Der Wirkungsmechanismus kann heute nach TÖNDURY so gedacht werden: das im mütterlichen Blut kreisende Rubeolavirus, ein Ultravirus, durchdringt das intakte Chorionepithel und erreicht auf dem Wege der kindlichen Blutbahn die bevorzugten Organe. Dort spielen sich die schon angedeuteten Vorgänge ab und bedingen schliesslich durch ihren Eingriff in den Stoffwechsel der Zelle die hyalintropfige Entartung des Zytoplasmas und die Zellkernpyknose. Auch aus der Reaktion des Embryos auf die eingedrungenen Erreger lässt sich ein Schaden ableiten. Das Gewebe antwortet auf die Invasion der Viren mit aktiven Abwehrvorgängen. Die embryonalen Zellen phagozytieren selbst die Eindringlinge und gehen daran zugrunde, was eine Dezimierung der Zellen und Substanzverlust in den erkrankten Organen verursacht. Neben dieser direkten Schädigung durch das Virus mögen vielleicht auch der von HENCKEL erwogenen möglichen Blockade der Plasmaalbumine und einer eventuellen indirekten Beeinflussung infolge unzureichender O_2 -Versorgung des embryonalen Gewebes weiterhin kritische Beachtung gezollt werden. HENCKEL wies hierzu auf die Versuche von GILLMANN, der bei trächtigen Tieren eine Bindung der Plasmaalbumine durch Trypanblau erreichte und in 80% der Fälle danach Fehl- und Missgeburten sah. - Nach BAYER (1955) kann von den Eiweissmolekülen der Nahrung, die eine Grösse von $1-4\mu$ haben, eine den Viren (von 1μ Grösse) ähnliche ungünstige Wirkung auf die Zellstruktur angenommen werden.

WILSON vermutete, dass eine bestimmte teratogene Noxe auch ein ganz bestimmtes Wirkungsspektrum habe. Seiner Auffassung nach ist es möglich, dass die zeitspezifische Wirkung durch massive Dosen des teratogenen Agens durchbrochen werden kann.

Nach dem Vorausgesagten erklärt sich von selbst, dass der intrauterine Fruchtschaden embryopathischer Art, wie er nach den Virosen vorliegt oder wie er auch durch Nahrungsmangel und andere Noxen entstehen kann, kein vererbbarer Schaden ist.

Eigene Untersuchungen.

Um all diese Fragen auch für unsere Verhältnisse zu prüfen, wurden im Jahre 1950 an 400 Müttern, deren Kinder in bayerischen Taubstumm-
anstalten untergebracht sind, Fragebogen verschickt. Es handelte sich
um schulpflichtige Kinder mit dem Durchschnittsalter von 12 Jahren.

Für die Zusammenstellung des Erhebungsbogens waren die Erkenntnisse
der Literatur massgebend, nach denen Viruserkrankungen der Mütter in
der Schwangerschaft und andere Schädigungsmöglichkeiten wie Blutun-
gen, Nahrungsmangel, Röntgenbestrahlungen, psychisches Trauma u. a.
zu konnatalen Anomalien beim Kind führen können.

Im Einzelnen sah der Erhebungsbogen folgende Fragen vor:

Fragebogen für das Kind:

tes	eheliches	Kind, Geburt	leicht	, Zangengeburt, Zwilling
	uneheliches		schwer	

Besteht die Taubheit seit Geburt?

Hat das Kind ausser der Taubstummheit noch andere körperliche Leiden?

Wenn ja, welche? (Herzfehler, Augenleiden, Missbildungen usw.)

Wann bekam das Kind den ersten Zahn?

Hat das Kind schlechte Zähne?

Hatte die Mutter während der Schwangerschaft Blutungen?

Wenn ja, in welchem Schwangerschaftsmonat?

Bestand bei der Mutter während der Schwangerschaft ein Hautausschlag?

Wenn ja, welcher Art?

Trat während der Schwangerschaft bei der Mutter eine der nachfolgenden
Krankheiten auf? Wenn ja, bitte den Schwangerschaftsmonat hinter den
Namen der Krankheit schreiben!

Röteln?	Masern?	Mumps?
Schafblattern?	Scharlach?	Grippe?
Kinderlähmung?	Gelbsucht?	Gürtelrose?

Hatte während der Schwangerschaft des Kindes jemand in der näheren
Umgebung eine der obigen Krankheiten, ohne dass die Mutter selbst
krank war?

Wenn ja, welche Krankheit? In welchem Monat?
 Hatte die Mutter während der Schwangerschaft Nahrungsmangel?
 Mangel an Gemüse? Mangel an Obst ?
 Traten während der Schwangerschaft plötzliche Lebensveränderungen auf?
 (Flucht, Kriegseignisse, Hunger)
 Wenn ja, in welchem Schwangerschaftsmonat?

Wurde während der Schwangerschaft eine Röntgendurchleuchtung oder
 -bestrahlung durchgeführt?
 Wenn ja, in welchem Monat ?

Welche Ursache für die Taubheit des Kindes nehmen Sie an?
 Ist das Kind körperlich zurückgeblieben?
 Wann konnte das Kind sitzen?
 Wann konnte das Kind laufen?
 Ist noch jemand in der Familie taubstumm?
 (Eltern, Geschwister, Verwandte)
 Besteht in der Familie Blutsverwandschaft?
 Hat in der Familie jemand einen Kropf?
 Wenn ja, wer?
 Hatte die Mutter während der Schwangerschaft einen Kropf?
 Wenn Sie weitere Angaben machen möchten, benutzen Sie bitte die
 Rückseite!

Wer hat diesen Fragebogen ausgefüllt?

Name: Vorname:
 Verwandtschaftsgrad:

Von 400 verschickten Fragebogen kamen 393 zurück, davon wiederum
 wurden 58 als ihren Angaben nach unvollständig und darum unsicher
 ausgeschieden.

Bei den 335 taubstummen Kindern wurde die Taubheit von den Angehö-
 rigen in

145 Fällen als sicher angeboren (nicht erblich), in
 133 Fällen als exogen, d.h. später im Leben erworben, und in
 57 Fällen als erblich bezeichnet.

Um einen Überblick über die exogene Genese der Taubheit während der Gravidität zu erlangen, stellten wir die Gruppe der 145 sicher angeborenen Fälle von Taubheit -Gruppe I- der Gruppe der 133 exogenen -Gruppe II- gegenüber, weil in der letzten mit einem ungestörten Schwangerschaftsverlauf gerechnet werden konnte, während in der ersten Gruppe der Fälle von sicher angeborener, nicht erblicher Taubheit Besonderheiten in der Schwangerschaftsanamnese zu erwarten waren. Folgende Komponenten wurden als mögliche Ursachen der angeborenen Taubheit herausgestellt:

1. unehelich
2. Nahrungsmangel
3. psychische Belastung
4. Röntgenbestrahlung
5. Blutungen
6. Unfall der Mutter
7. Viruskrankheiten
8. Kropf
9. Operation vor der Schwangerschaft
10. Einnahme von Chinin
11. Geburtstrauma

Es ergaben sich folgende in der umseitigen Tabelle zusammengestellten Ergebnisse:

Angegebene Schädigungs-
möglichkeit

	Gruppe I		Gruppe II	
	145	$\pm$	133	$\pm$
1.) Uneheliche Geburten:	26 = 17,93 %	$\pm$ 3,14 %	17 = 12,78 %	$\pm$ 2,93 %
2.) Nahrungsmangel:	28 = 19,31 %	$\pm$ 3,24 %	3 = 2,26 %	$\pm$ 1,31 %
3.) Psychische Belastung:	16 = 11,04 %	$\pm$ 2,64 %	4 = 3,01 %	$\pm$ 1,50 %
4.) Röntgenbestrahlung:	3 = 2,07 %	$\pm$ 1,18 %	$\emptyset$	
davon im 1. Trimenon:	2 = 1,38 %	$\pm$ 0,99 %	$\emptyset$	
davon ohne Zeitangabe:	1 = 0,69 %	$\pm$ 0,70 %	$\emptyset$	
5.) Blutungen in Graviditate:	14 = 9,66 %	$\pm$ 2,49 %	$\emptyset$	
davon im 1. Trimenon:	12 = 8,28 %	$\pm$ 2,32 %	$\emptyset$	
davon später (Placenta praevia):	2 = 1,38 %	$\pm$ 0,99 %	$\emptyset$	
6.) Unfall der Mutter:	4 = 2,76 %	$\pm$ 1,39 %	$\emptyset$	
davon im 1. Trimenon:	1 = 0,69 %	$\pm$ 0,70 %	$\emptyset$	
später:	3 = 2,07 %	$\pm$ 1,18 %	$\emptyset$	
7.) Viruserkrankung der Mutter:	25 = 17,24 %	$\pm$ 3,17 %	7 = 5,26 %	$\pm$ 1,95 %
davon im 1. Trimenon:	8 = 5,51 %	$\pm$ 1,94 %	(Zeitpunkt war nicht zu ermitteln)	
später:	7 = 4,83 %	$\pm$ 1,81 %		
ohne Zeitangabe:	10 = 6,89 %	$\pm$ 2,16 %		
8.) Viruserkrankung in der Umgebung der Graviden:	6 = 4,14 %	$\pm$ 1,68 %	$\emptyset$	
davon im 1. Trimenon:	2 = 1,38 %	$\pm$ 0,99 %		
später:	1 = 0,69 %	$\pm$ 0,70 %		
ohne Zeitangabe:	3 = 2,07 %	$\pm$ 1,18 %		
9.) Kropf in der Familie:	24 = 16,55 %	$\pm$ 3,14 %	7 = 5,26 %	$\pm$ 1,95 %
Kropf der Graviden:	26 = 17,93 %	$\pm$ 3,25 %	9 = 6,77 %	$\pm$ 2,21 %
Angeborener Kropf des Kindes:	2 = 1,38 %	$\pm$ 0,99 %	$\emptyset$	
10.) Operation vor der Schwanger- schaft (Entfernung des Eileiters):	2 = 1,38 %	$\pm$ 0,99 %	$\emptyset$	
11.) Schwere Geburt (fragliches Trauma):	21 = 14,48 %	$\pm$ 2,97 %	6 = 4,51 %	$\pm$ 1,82 %
12.) Einnahme von Chinin als Abtreibungsversuch:	1 = 0,69 %	$\pm$ 0,70 %	$\emptyset$	
13.) Zahnanomalien des Kindes (schlechte Zähne oder spätes Zahnen):	16 = 11,03 %	$\pm$ 2,64 %	13 = 9,77 %	$\pm$ 2,61 %
Die Taubheit war kombiniert				
mit Augenleiden	8 mal = 5,51 %	$\pm$ 1,94 %	5 mal = 3,76 %	$\pm$ 1,68 %
mit Herzfehlern	2 mal = 1,38 %	$\pm$ 0,99 %	1 mal = 0,75 %	$\pm$ 0,75 %
mit Schiefhals	1 mal = 0,69 %	$\pm$ 0,70 %	1 mal = 0,75 %	$\pm$ 0,75 %
mit doppelseit. Hüftgelenks- luxation:	1 mal = 0,69 %	$\pm$ 0,70 %	$\emptyset$	
mit Fehlen der Ohrmuschel	1 mal = 0,69 %	$\pm$ 0,70 %	$\emptyset$	

Obige Ziffern dürfen an folgendem Beispiel erläutert werden:

Uneheliche Geburten: $26 = 17,93 \% \pm 3,14 \%$

26 = absolute Zahl,

17,93 = Prozentzahl, bezogen auf 145 der Gruppe I,

$\pm 3,14 = \xi$, stellt die statistische Sicherheit der einfachen Zahl dar
(nach RITALA).

Um die hier gewonnenen Zahlen auf ihre Sicherheit zu prüfen und in ihrer Aussagekraft zu fixieren, wurde nicht nur die Differenz der Prozentzahlen -"D"- errechnet, sondern auch " ξD " als Ausdruck der mittleren statistischen Fehlerbreite. "D" wird zu " ξD " in Beziehung gesetzt. Übersteigt "D" gerade " ξD ", also gerade den einfachen mittleren Fehlerbereich, dann besteht praktisch kein Unterschied. Liegt "D" dagegen ausserhalb zweimal " ξD ", dann ist ein Unterschied möglich, wenn- gleich er statistisch nicht sicher zu beweisen ist. Es kann in solchen Fällen angenommen werden, dass bei grösserem Zahlenmaterial ein statistischer Beweis zu erbringen wäre. Wenn "D" das Dreifache des statistischen Fehlerbereiches überschreitet, dann besteht demnach eine signifikante Differenz: Das Ergebnis kann als gesichert angesehen werden.

" ξD " wird auch im Folgenden nach RITALA errechnet.

Vergleichszahlen sind jeweils für Gruppe I : 145,
für Gruppe II : 133.

1. Uneheliche Geburten

Gr. I = 26 = 17,93 % $\pm 3,14 \%$ D = 5,15 %

Gr. II = 17 = 12,78 % $\pm 2,09 \%$ ξD = 4,25 %

Nach den vorliegenden Untersuchungen des hier zur Verfügung stehenden Materials kann keine Besonderheit im Schwangerschaftsverlauf der Mütter unehelicher Kinder vermerkt werden. Der einfache mittlere Fehlerbereich wird kaum überschritten.

2. Nahrungsmangel.

Gr. I	=	28 = 19,31 %	<u>+</u> 3,24 %	D = 17,05 %
Gr. II	=	3, = 2,26 %	<u>+</u> 1,31 %	Σ D = 3,35 %

Hier wird das Dreifache des statistischen Fehlerbereichs überstiegen. Es darf also angenommen werden, dass Nahrungsmangel tatsächlich einen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes ausgeübt hat.

3. Psychische Belastung.

Gr. I	=	16 = 11,04 %	<u>+</u> 2,64 %	D = 8,03 %
Gr. II	=	4 = 3,01 %	<u>+</u> 1,50 %	Σ D = 3,00 %

D liegt ausserhalb zweimal Σ D. Durch grösseres Zahlenmaterial als es hier vorlag liesse sich wohl eine ursächliche Bedeutung der psychischen Belastung für das Zustandekommen kindlicher Schäden in utero nachweisen.

4. Röntgenbestrahlung.

Gr. I	=	3 = 2,07 %	<u>+</u> 1,18 %
Gr. II	=	$\emptyset$	
Davon im 1. Trimenon der Gravidität:			
Gr. I	=	2 = 1,38 %	<u>+</u> 0,99 %
Gr. II	=	$\emptyset$	

Da in Gruppe II keine Röntgenbestrahlung bei Schwangeren stattgefunden hat, ist keine Vergleichsmöglichkeit gegeben, doch verdienen die Zahlen als Ergebnis festgehalten zu werden.

Gleiches gilt von

5. Blutungen.

Gr. I	=	14 = 9,66 %	<u>+</u> 2,49 %
Gr. II	=	$\emptyset$	
Davon im 1. Trimenon:			
Gr. I	=	12 = 8,28 %	<u>+</u> 2,32 %
Gr. II	=	$\emptyset$	

Auch diese Untersuchungen scheinen zu beweisen, dass durch Blutungen bedingte Anoxämie fetale Missbildungen verursacht.

6. Unfall der Mutter in der Gravidität.

Gr. I = 4 = 2,76 % + 1,39 %

Gr. II = $\emptyset$

Davon im 1. Trimenon:

Gr. I = 1 = 0,69 % + 0,70 %.

7. Viruserkrankung der Schwangeren.

Gr. I = 25 = 17,24 % + 3,17 % D = 11,98 %

Gr. II = 7 = 5,26 % + 1,95 % Σ D = 3,72 %

Davon im 1. Trimenon:

Gr. I = 8 = 5,51 % + 1,94 %

Gr. II : Zeitpunkt liess sich nicht ermitteln.

Die Differenz liegt hier ausserhalb der dreifachen statistischen Fehlerbreite, so dass auch diesen Untersuchungen nach ein Zusammenhang zwischen mütterlicher Virusinfektion in der Schwangerschaft und kindlicher Missbildung als erwiesen angesehen werden kann.

Auf diese 25 Fälle, in denen Virose der Schwangeren angegeben wurden, verteilen sich die verschiedenen Viruserkrankungen wie folgt:

3 mal Röteln; 3 mal Mumps; 1 mal Schafblattern; 17 mal Grippe;
1 mal Scharlach.

Zur Ergründung einer möglichen Embryopathie können aber nur solche Fälle herangezogen werden, in denen die Gravide im 1. Trimenon der Schwangerschaft erkrankt ist.

Von 8 Viruserkrankungen der Gruppe I im 1. Trimenon der Gravidität entfielen auf

auf Röteln	3 Fälle,
auf Mumps	1 Fall,
auf Grippe	4 Fälle.

Wegen der vielen nicht ganz auszuschliessenden Fehlerquellen, die das katamnestiche Arbeiten erschweren, soll auf eine Beschreibung der oben angeführten Fälle verzichtet werden. Es darf hervorgehoben werden, dass

es ja bei einer solchen Enquête dem Untersuchenden nur möglich ist, sich auf Laienaussagen zu stützen.

8. Auch die Viruserkrankungen in der Umgebung der Schwangeren sollen angegeben werden:

Gr. I	=	6	=	4,14 %	<u>+</u> 1,60 %
Gr. II	=		=	∅	

Davon im 1. Trimenon:

Gr. I	=	2	=	1,38 %	<u>+</u> 0,99 %
Gr. II	=		=	∅	

9. Kropf

a) Kropf in der Familie:

Gr. I	=	24	=	16,55 %	<u>+</u> 3,14 %	D = 11,29 %
Gr. II	=	7	=	5,26 %	<u>+</u> 1,95 %	Σ D = 3,64 %

b) Kropf der Schwangeren

Gr. I	=	26	=	17,93 %	<u>+</u> 3,25 %	D = 11,16 %
Gr. II	=	9	=	6,77 %	<u>+</u> 2,21 %	D = 3,77 %

c) Angeborener Kropf des Kindes

Gr. I	=	2	=	1,38 %	<u>+</u> 0,99 %
Gr. II	=		=	∅	

Die Häufigkeit des Kropfvorkommens in Gruppe I ist gross genug, um auch hier eine ätiologische Verbindung zu der angeborenen Taubheit annehmen zu lassen.

10. Operation vor der Schwangerschaft: Entfernung eines Eileiters.

Gr. I	=	2	=	1,38 %	<u>+</u> 0,99 %
Gr. II	=		=	∅	

Wenn auch in vorliegenden Fällen keine Auswertung möglich ist, so dürfen sie doch als bemerkenswert gelten.

11. soll ein Fall angeführt werden, in dem die Mutter selbst die Taubheit ihres Kindes auf die Einnahme von Chinin während der Schwangerschaft zurückführte, weil er in der Fragestellung nach einem möglichen Schaden durch chemische Agentien interessiert. Die Mutter schrieb: "Ich vermute, dass meine Tochter eine Gehörlähmung hat, welche während der Schwangerschaft durch Einnahme von Chinin entstanden sein kann".

12. Geburtstrauma.

Gr. I	=	21	=	14,48 %	<u>+</u> 2,97 %	D = 9,97 %
Gr. II	=	6	=	4,51 %	<u>-</u> 1,82 %	Σ D = 3,55 %

Nach dem hier vorliegenden Untersuchungsergebnis (D ausserhalb zweimal Σ D) lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass Geburtstraumen (Zangen Geburt) Ursache zu angeborener d. h. in partu erworbener Taubheit sein können.

In der Literatur finden sich immer wieder Hinweise auf Zahnanomalien der geschädigten Kinder, sei es in Form einer verspäteten Zahnung oder in Form schlechter Zähne. GÜNTHER hat in seiner "Übersicht über die rötelingeschädigten Kinder im deutschen Schrifttum" (1953) auch besonders darauf hingewiesen. Er nennt Zahnschäden "nicht spezifische wohl aber pränatale Krankheitszeichen".

Aus unseren Fragebogen liessen sich in den Vergleichsgruppen folgende Zahlen darüber ermitteln:

Zahnanomalien (oder spätes Zahnen) :

Gr. I	=	16	=	11,03 %	<u>+</u> 2,64 %	D = 1,26 %
Gr. II	=	13	=	9,77 %	<u>+</u> 2,61 %	Σ D = 3,68 %

Σ D ist grösser als D. Die Ansicht über gehäuftes Vorkommen von Zahnanomalien bei Kindern mit angeborener Taubheit lässt sich an Hand unseres Zahlenmaterials nicht bestätigen.

Wenn im Folgenden die Ergebnisse aus unserer Umfrage in Beziehung zu den Literaturkenntnissen gesetzt werden sollen, so darf zunächst auf die grossen Schwierigkeiten solcher katamnestischer Erhebungen überhaupt hingewiesen werden. Es ist z.B. nur in den wenigsten Fällen möglich, retrospektiv mit Sicherheit anzuerkennen, ob es sich bei dem -meist doch von Laien- beschriebenen Krankheitsbild wirklich um ein Röteln-exanthem gehandelt hat. Hier kann das Erscheinen der Hauteruption während einer erwiesenen Epidemie oder ihr Auftreten zur gleichen Zeit mit anderen gleichen Fällen in der Umgebung einen wichtigen Hinweis liefern. Dabei darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass nur in der Umgebung der Schwangeren beobachtete Röteln auch Anlass zu einer Übertragung auf den Embryo sein konnten. Denn bei der Mutter kann eine Infektion stattgefunden haben, die nicht mit -dem Laien!- erkenntlichen Erscheinungen verbunden war. Sogar der von WOLF mitgeteilte Fall ist bei Virusembryopathien denkbar: bei einer Graviden, die in ihrer Kindheit schon Masern durchgemacht hatte, passierte das Virus die Placenta und schädigte das Kind, während es die immune Mutter verschonte.

Auch bei der Frage nach einer möglichen Belastung wie z.B. Nahrungsmangel oder psychische Beeinträchtigung muss die Antwort zwangsläufig subjektiven Charakter tragen, sofern nicht aussergewöhnliche Umstände (Aufenthalt der Mutter im Konzentrationslager) ein wirklich eindeutiges Bild zeichnen.

Bei unseren Untersuchungen muss besonders berücksichtigt werden, dass die Schwangerschaft in allen Fällen weit zurücklag und die Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse eine exakte Beantwortung erschwerte, da manche Kinder ihre Mutter oder beide Elternteile verloren hatten. Auch war die Feststellung, ob die Taubheit schon bei der Geburt des Kindes vorlag, oft für die Eltern sehr schwierig zu treffen, denn ein intelligentes Kind weiss es u.U. bis zur Vollendung des zweiten Lebensjahres zu verbergen.

Trotzdem kann auch nach unseren Untersuchungen die Frage, ob einer mütterlichen Viruserkrankung in graviditate für die Entstehung einer kindlichen Missbildung ursächliche Bedeutung zukommt, bejaht werden. Damit stimmen die Ergebnisse, die sich nach Prüfung des uns vorliegenden Zahlenmaterials gewinnen liessen, mit den aus der Literatur bekannten überein. Dasselbe darf in Bezug auf Nahrungsmangel in der Schwan-

gerschaft und auf einen Zusammenhang zwischen Kropfnoxe und kindlicher Schädigung gesagt werden.

Die statistische Auswertung der Fälle von psychischer Belastung lässt vermuten, dass bei grösserem Zahlenmaterial, als es uns zur Verfügung stand, auch hier eine causale Verbindung nachgewiesen werden könnte.

Ebenso lassen unsere Untersuchungen den Schluss zu, dass Geburtstraumen Ursache zu angeborener Taubheit -in partu erworben- sein können.

Die Befunde nach Röntgenbestrahlung der Mütter im 1. Schwangerschaftsdrittel und nach Blutungen in diesem Zeitabschnitt verdienen als absolute Ergebnisse festgehalten zu werden. Sie machen eine Übereinstimmung unserer Resultate mit den Literaturkenntnissen wahrscheinlich.

Bei der vergleichenden Beurteilung der Schwangerschaftsanamnesen von Müttern ehelicher und unehelicher Kinder liess sich keine Besonderheit ermitteln. Auch konnte nach unserer Umfrage die Ansicht übergehäuftes Vorkommen von Zahnanomalien bei Kindern mit angeborener Taubheit nicht bestätigt werden.

Mit dem Bekanntwerden der Embryopathien, besonders der schweren und zahlreichen Schäden nach mütterlicher Rötelninfektion, rückten die Probleme einer wirksamen Bekämpfung und Prophylaxe in den Vordergrund. Allgemein wurde und wird eine bessere Schwangerenfürsorge, optimale Ernährung der Graviden und Schutz vor Infekten gefordert, auch die Meldepflicht aller Viruserkrankungen als Voraussetzung für die Durchführung vorbeugender Massnahmen.

GILSE konnte 1947 5 Schwangere, die Masernkontakt hatten, mit je 100 ccm Rekonvaleszentenserum schützen; nach dem 15. Inkubationstag war jedoch kein ausreichender Schutz mehr zu erwarten. Obwohl FRUGMANN 1954 mitteilte, dass er durch Applikation von gewöhnlichem Gamma-Globulin oder von Gamma-Globulin aus Röteln-Rekonvaleszentenserum den Ausbruch der Krankheit nicht habe verhindern können, wurde die passive Immunisierung im Expositionsfall von THALHAMMER, EGMOND, FRANÇOIS u. a. vorgeschlagen. Wie aber HENCKEL betonte, ist Sicherheit nur durch aktive Immunisierung zu erreichen, und einstimmig erklärten alle Autoren die Virus-Infektion der Mädchen vor dem Gebäralter als die beste Methode zum Schutz des werdenden Kindes. Ob sich das

-aus psychologischen Gründen und wegen der relativen Seltenheit einer Epidemie in unseren Breiten- realisieren lässt, ist fraglich. Bei manifester Rötelnkrankung in der Gravidität wurde vielfach die Interruptio als ultima ratio diskutiert, doch lehnten die meisten Autoren -auch im Hinblick auf die sich widersprechenden statistischen Angaben- diese sogen. eugenische Indikation aus medizinischen, juristischen oder religiösen Gründen ab (TÖNDURY KRUGMANN, CORREA).

Noch manche Fragen bedürfen einer eingehenden Prüfung, die Antworten noch weiterer Bestätigungen. Auch die Vermutung von GÜNTHER, Mütter, die dem allergischen Formenkreis angehören, wären bei Rötelninfektionen hinsichtlich der Intensität der Erkrankung und des Umfanges der kindlichen Schäden besonders gefährdet, interessiert in diesem Zusammenhang sehr. Um bei katamnesticen Erhebungen befriedigende Ergebnisse erzielen zu können, wäre es nützlich, in jedem Fall von festgestellter angeborener Taubheit -resp. anderer angeborener Schäden- sofort der Mutter die Fragen über den Verlauf der Schwangerschaft zu stellen.

Vielleicht lässt sich durch Intensivierung der pränatalen Fürsorge von manchem Kind und mancher Familie ein hartes Los abwenden, denn -wie THALHAMMER forderte- "die Missbildungen sollen nicht als Schicksal angesehen, sondern durch Ausschaltung der Schädlichkeiten verhütet werden".

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Darstellung der Taubheit als Begriff und Aufzeichnung verschiedener Fragen der Taubstummen-Fürsorge wurde die erworbene und angeborene Taubheit nach pathologisch-anatomischen und ätiologischen Gesichtspunkten besprochen. Als eine der Ursachen für die Entstehung der angeborenen Taubheit wurde mütterliche Rötelnkrankung im ersten Schwangerschaftsdrittel genannt und es folgten Mitteilungen der im Schrifttum bekannten Fälle; auch wurde über Embryopathien nach anderen Viruserkrankungen -Mumps, Varicellen, Mononucleosis infectiosa, Masern, Hepatitis epidemica, Herpes zoster, Influenza, Pocken, Poliomyelitis acuta anterior- berichtet. Nach Wiedergabe der speziellen histologischen Ohrbefunde wurden noch andere Noxen an Hand ausführlicher Literatur auf einen möglichen teratogenetischen Effekt hin geprüft. Der Wirkungsmechanismus des schädigenden Agens war Gegenstand pathogenetischer Betrachtungen.

In eigenen katamnestischen Untersuchungen wurden 400 Mütter taubstummer Kinder nach Besonderheiten im Schwangerschaftsverlauf befragt, und die Ergebnisse dieser Umfrage in Beziehung zu den im Schrifttum bekannten gesetzt. Trotz kritischer Vorbehalte der Untersuchungsmethode gegenüber konnte auch nach unseren Erhebungen Viruserkrankungen und Nahrungsmangel in graviditate ein schädlicher Einfluss auf die foetale Entwicklung nicht abgesprochen werden. Dasselbe liess sich in Bezug auf Kropfnoxe, psychische Belastung, Röntgenbestrahlung und Blutungen sagen. Ein Zusammenhang zwischen unehelicher Geburt und kindlicher Missbildung hingegen liess sich nicht nachweisen, wie auch die Ansicht über gehäuftes Vorkommen von Zahnanomalien bei Kindern mit angeborener Taubheit an Hand des uns vorliegenden Materials nicht bestätigt werden konnte.

Abschliessend durfte auf die Probleme einer wirksamen Bekämpfung der Embryopathien und ihrer Prophylaxe hingewiesen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, Heath, Imagawa, Jones and Shear:
Viral infections in the embryo.
J. Dis. Childr. 92, 109 (1956).
2. Alargon: Sur un cas de malformations congenitales dues
au virus de la rubéole.
Archives Françaises de Pédiatrie Paris, 5, 6, 638
(1948).
3. Albaugh: J. A. M. A. 129, 719 (1945).
4. Aresin und Sommer: Zbl. Gynäk. 72, 1329 (1950).
5. Aycock and Ingalls: Amer. J. Med. Sci. 212, 366 (1946).
6. Babonnaix: Beitrag zum Studium der Ätiologie des Little' schen
Symptomenkomplexes.
Gaz. des hôp. 85, 522 (1912).
Ref. Jahrb. f. Kdhlk. LXXVI-322 (1912).
7. Ballantyne: Manual of antenatal pathology and hygiene.
Edinburgh (1902).
8. Bamatter: Répercussions sur l'enfant des maladies infectieu-
ses de la mère pendant la grossesse.
Bale, Suisse S. Karger (1949);
Ann. paediatr. Basel, Suppl. 48.
9. Bardan und Broendstrup: Maternal rubella during pregnancy as cause
of congenital cataract and other congenital
malformations.
Acta ophthal. (Dän.) 25, 353 (1947).
10. Bayer: Ernährung der werdenden Mutter - Prophylaxe
am Kind.
Die Medizinische 273 - 278 (1955).

11. Beswick, Warner, Warkany:
Congenital anomalies following maternal rubella.
Amer. Journ. of diseases of children, Sept. 1949.
12. Bogaert van und Rademecker:
Une dysgénésie cérébelleuse chez un enfant du
radium.
Revue neur. 93, 65 (1955).
13. Born:
Zur allgemeinen Pathologie der Missbildungen. -
Dtsch. Gesundheitswesen 229 (1954).
14. Börger:
Ein Beitrag zur Klinik selten kombinierter Miss-
bildungen.
Ann. paediatr., Basel, 181 (1953).
15. Bourquin:
Les malformations du nouveau-né causées par des
viroses de la grossesse et plus particulièrement
par la embryopathie rubéoleuse.
Paris: François (1948). Thèse Genève (1948).
16. Brakeley:
Exstrophy of the bladder complicated by other
congenital anomalies.
Amer. J. Dis. Childr. 43, 931 (1932).
17. Bromberg, Abrahamov and Salzberger:
The effect of maternal anoxaemia on the foetal
haemoglobin of the newborn.
J. obstetr. (London), N.S. 63, 875 (1956).
18. Browne:
Congenital deformities of mechanical origin.
Arch. Dis. Childh. 30, 37 (1955).
19. Büchner:
Von den Ursachen der Missbildungen und Miss-
bildungskrankheiten.
Münch. med. Wschr. 1673 (1955).
20. Büchner:
Die angeborenen Missbildungen des Menschen
in der Sicht der modernen Pathologie.
Dtsch. med. Wschr. 1341 (1956).

21. Büchner: Zur Biologie und Pathologie der Entwicklung.
Med. Klinik 605 (1952).
22. Canon, Guilhem et M. Mayer:
L'anoxie foetale.
Bull. Fédérat. Soc. Gynéc. et Obstétr. 4, Suppl. 1,
145 (1952).
23. Carruthers: Med. J. Austral. 32, 315 (1945).
24. Chieri: In tema di embriopatie da malattie in gravidanza;
una rara malconformazione fetale con aplasia del
segmento inferiore della faccia. -
Attnalita ostetr. e ginecol. 2, 337 (1956).
25. Cocozza e Tiso: Contrituito clinico-casistico sulle embriopatie
malformative.
Pediatría (Napoli) 63, 822 (1955).
26. Coffey: Congenital abnormalities.
J. Irish. Med. Assoc. 38, 43, (1956).
27. Cordes: Arch. ophthalm. 42, 596 (1949).
28. Cordes und Barber: Arch. ophthalm. 36, 135 (1946).
29. Correa da Costa: Rubeolen und Missbildungen des Fetus.
Red. brasil. Med. 12, 24 (1955).
30. Creveld van: Angeborene Anomalien.
Nederl. Tjdschr. Geneesk. 2252 (1953).
31. Degenhardt und Kladetzky:
Wirbelsäulenmissbildung und Chordaanlage.
Z. menschl. Vererbungs- und Konstitut. Lehre,
33, 151 (1955).
32. Denker: Lehrbuch der Krankheiten des Ohres und der
Luftwege.
12./13. Aufl. d. Denker-Brünings, 214 (1932).
33. Dogramaci und Green: J. Pediat. 30, 295 (1947).

34. Doll: Kongenitale Skelettmissbildung eines Säuglings nach Virushepatitis der Mutter in der Schwangerschaft.
Mschr. Kinderheilk. 103, 391 (1955).
- 34a. Ehrengut: Akuter benigner Hydrocephalus durch Hypervitaminosis-A (Syndrom Marie-Sée) bei Keratomalacie.
Zschr. Kinderhik. 77, 468 (1955).
35. Egmond van: Congenital deafness.
J. Laryngol. a Otol. 68, 429 (1954).
36. Eppstein: Über Variola bei Neugeborenen.
Arch. f. Kinderheilk. 60/61, 289 (1913).
37. Erickson: J. Pediat. 62, 53 (1945).
38. Esch: Über Masern in der Gestationsperiode.
Zbl. Gynäk. 42, 105 (1918).
39. Evans: Med. J. Austral. 31, 225 (1944).
40. Forgács, Kovács und Jegesi: Beiträge über die Bedeutung der epidemischen Hepatitis bei Schwangeren für die Frucht.
Ort. Hetil. 346 (1954).
41. Fox und Bortin: Rubeolen in der Schwangerschaft als Ursache für Missbildungen bei Neugeborenen.
J. Amer. Med. Assoc. 130, 568 (1946).
42. Fox, Krumbiegel und Teresi: J. L.: Lancet I, 746 (1948).
43. Franceschetti und Bourquin: Rubéole pendant la grossesse et malformations congénitales de l' enfant.
Ann. ocul. 179, 623 (1946);
Ref. Monatsbl. f. Augenhk. 118, 4, 543 (1947).

44. François et Verriest: Les effets malformatifs chez l'enfant des infections virales de la mère.
Bull. Soc. roy. Belge Gynéc. et Obstétr. N. S. 25, 182 (1955).
45. Friederiscik: Möglichkeit von Fruchtschäden nach Ultraschallbehandlung.
Dtsch. med. Wschr. 77, 46, 1454 (1952)
46. Ganse: Steigende Missgeburtenzahl während und nach dem Kriege.
Dtsch. Gesundheitswesen, Sonderh., 49 (1953).
47. Geyer: Dysplasmatisch-idiotische Kinder ovariell insuffizienter Mütter.
Arch. Gynäk. 181, 277 (1952).
48. Gilse van: Kurze Übersicht über Röteln-Probleme.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 4, 2/3, 89 (1948).
49. Giraud, P. A propos de l'origine des malformations congénitales.
Presse méd. 1125 (1952).
50. Giroud, A. Malformations embryonnaires d'origine carentielle.
Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc. 29, 220 (1954).
51. Giroud, A., Lefebres et Prost: Anomalies des membres chez les foetus de rat par carence en riboflavine.
Arch. d'anat. microsc. 42, 41 (1953).
52. Giroud, A., et Martinet: Malformations embryonnaires par hypervitaminose A.
Arch. Franç. Pédiatr. 12, 292 (1955).
53. Giroud, A., et Martinet: Hypervitaminose "A" et malformations congénitales.
Semaine Hôp. Path. Biol. Ann. Rech. méd. 353 (1956).
54. Glatzel: Die Bedeutung einer mangelhaften Ernährung der Mutter für das Kind.
Dtsch. med. Wschr. 1879 (1955).

55. Grainger, O'Dell and Hogan:

Congenital malformations as related to deficiencies of riboflavin and vit. B₁₂, source of protein, calcium to phosphorus ratio and skeletal phosphorus metabolism.

J. Nutrit. 54, 33, (1954).

56. Grebe:

Können Abtreibungsversuche zu Missbildungen führen?

Geburtsh. und Frauenheilk. 12, 333 (1952).

57. Grebe:

Alter der Mutter und kindliche Missbildungen.

Med. Klin. 297 (1953).

58. Grebe:

Kindliche Entwicklungsstörungen durch pränatale Erkrankungen.

Fol. hered. et pat. (Pavia) 3, 27-53 und 126-154 (1953).

59. Grebe:

Gene und Phänotypie in der Ätiologie menschlicher Missbildungen.

Acta genet. med. (Roma) 3, 197 (1954).

60. Grebe und Windorfer: Beitrag zur erblichen und nicht erblichen Missbildungsätiologie.

Dtsch. med. Wschr. 149 (1953).

61. Greenthal:

Congenitale Missbildungen bei Kindern begründet durch Rubeolen während der Schwangerschaft.

Arch. Pediat. 62, 53 (1945).

62. Gregg:

Congenital cataract following German measles in the mother.

Trans. Ophthalm. Soc. Austral. 3, 35 (1941).

63. Grönvall und Selander: Några virussjukdomar under graviditet och deras verkan på fostret.

Nordisk Medicin, Stockholm, 37, Nr. 9, 409 (1948).

64. Günther:

Beitrag zur Pathogenese der Röteln-Embryopathie.

Arch. f. Kinderh. 144, Heft 2 (1952).

65. Günther: Übersicht über die röteln-geschädigten Kinder
im deutschen Schrifttum.
Monatsschr. f. Kinderheilk. 101, 8, 385 (1953).
66. Güttich: Kurzgefasstes Lehrbuch der Erkrankungen des Ohres,
der Nase und des Halses.
Thieme, Leipzig (1948).
67. Hagströmer: Two cases of congenital malformations after expo-
sure to measles in early pregnancy of already
immun mothers.
Acta Paediatrica (Uppsala), 35/3, 242 (1948).
68. Harnack v. und Martini:
Hepatitis und Schwangerschaft.
Dtsch. med. Wschr. 77, 2, 40 (1952).
69. Harnack v. und Martini:
Hepatitis und Schwangerschaft.
(2. Teil: Die Auswirkung der Hepatitis auf die
Mutter.) Dtsch. med. Wschr. 78, 18, 661 (1953).
70. Hegnauer: Missbildungshäufigkeit und Gebäralter. - Geburtsh.
und Frauenheilk. 11, 9 (1951).
71. Helveg-Larsen: Abort und Röteln in früher Schwangerschaft.
Ugeskræft for Læger, Copenhagen, 110, 49 (1948).
72. Hellbrügge: Angeborene Entwicklungsstörungen.
Ärztl. Praxis, IV. J., Nr. 24 (1952).
73. Hellbrügge: Intrauterine Fruchtschädigung durch Hepatitis
epidemica.
Ann. Paediat. 179, Nr. 4, S. Karger Basel (1952).
74. Hellbrügge: Konnatale Toxoplasmose.
Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski,
München-Gräfelfing.
75. Henckel: Über Rötelnembryopathie.
Kinderärztl. Praxis 18, 1/2, 34 (1949).

76. Hilpoltsteiner: Die Kropfhäufigkeit in der Volksschuljugend des Landkreises Pfarrkirchen Ndb. Diss. München (1950).
77. Hoet: Prädiabetische Schwangerschaften und fetale Pathologie. Dtsch. Ges. inn. Med. 62, 643 (1956).
78. Höring: Die intrauterine Infektion. Ärztl. Forschung VI. J., 1, 1 (1952).
79. Hottinger: Beitrag zur congenitalen Missbildung des Kindes durch Röteln der Mutter. Ann. Paediatr. Basel 171 (1948).
80. Houet und Leconte-Ramioul: Répercussions sur l'enfant des avitaminoses de la mère pendant la grossesse. Ann. Paediat. 175, 5 (1950).
81. Hutinel: Der Mumps und seine Komplikation. La Pathol. infantile 8, 105 (1911). Ref. Jahrb. f. Kinderh. LXXIV J (1911).
82. Ingalls: Ätiologie des Mongolismus. Amer. J. of Dis. of Childr. 74, 147 (1947).
83. Ingalls, Curley and Prindle: Experimental production of congenital anomalies. Timing and degree of anoxia as factors causing fetal deaths and congenital anomalies in the mouse. New England J. Med. 247, 758 (1952).
83. Ingalls, Pugh and MacMahon: Incidence of anencephalus, spina bifida and hydrocephalus related to birth rank and maternal age. Brit. J. Prevent. Soc. Med. 8, 17 (1954).

84. Ingalls and Purshottam:

Fetal risk from rubella during pregnancy
Obstetr. Gynecol. Survey 9, 233 (1954).

85. Josten:

Die Wirkung von Medikamenten auf das ungeborene Kind.
Münchn. med. Wschr. 489 (1956).

86. Kappers:

Cerebral anomalies in a six week's embryo with
embryopathia rubeolosa.
Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1297 (1955).

87. Keiser:

Kann die Hepatitis epidemica während der
Schwangerschaft zu Missbildungen beim Kinde
führen?
Mitteilung eines Falles. Helvet. Paediatr. Acta,
Ser. C, 10, 470 (1955).

88. Klebanow:

Geburtsh. und Frauenheilk. 8, 812 (1948)
Geburtsh. und Frauenheilk. 9, 420 (1949)
Dtsch. med. Wschr. 74, 606 (1949).

89. Klebanow und Hegnauer:

Zur Frage der kausalen Genese von angeborenen
Missbildungen.
Med. Klin. 45, 1198 (1950).
Zbl. Gynäk. 73, 50 (1951).

90. Klotz:

Das psychische Trauma in der Genese der
Missgeburt.
Zbl. Gynäk. 74, 906 (1952).

91. Kreibich und Wolf: Zbl. Gynäk. 694 (1950).

92. Krugmann und Ward: The rubella problem. Clinical aspects, risk of fetal abnormality, and methods of prevention. J. of Pediatr. 44, 489 (1954).

93. Kühne:

Ref. über die Arbeit von Clayton-Jones (s. d.)
Arch. f. Kinderh. 134, 2 (1947).

94. Laforet u. Lynch: New. Engl. J. Med. 236, 534 (1947).

95. Lamming, Woollam und Millen:
Hydrocephalus in young rabbits associated with
maternal vit. A-deficiency.
Brit. J. Nutrit. 8, 363 (1954).
96. Laplane, Bregsat und Ossibowski:
Un cas d'embryopathie consécutive à une vari-
celle maternelle.
Arch. Françaises de Pédiatrie VII, 5, 530 (1950).
97. Lamy:
Embryopathie. Vortrag vom 24. 1. 1950 auf der
Ärzteges. Innsbruck.
Ref. Münch. Med. Wschr. 92, 3/4, 159 (1950).
98. Lamy und Schweisguth:
Etiologie des malformations du cœur
Ann. Paediatr. 171/4, 245 (1948).
99. Lefebvre und Merlen: La place de la rubéole et des autres facteurs
infectieux ou toxiques survenus en cours de
gestation dans la genèse de malformations
et dystrophies congénitales.
Ann. Paediatr. 171, 5, 266 (1948).
100. Lehmann: Roux' Arch. 138, 106 (1938); Naturwiss. 15 (1942).
101. Leimbach: Anomalies congénitales du squelette provoquées
chez les rats par une déficience alimentaire des
mère.
Aus: Tirage à part de la revue internationale de
vitaminologie. XXI, 2/3 (1949).
102. Lyonnet: Nouvelle observation de coexistence de manoe-
vres abortives inefficaces et de malformations
ultérieures du fœtus.
Bull. Fédérat. Soc. Gynéc. et Obstétr. 7, 203 (1955).
103. Mackenzie, Prior und Holzelt:
J. of clinical pathology London 1/5, 302 (1948).

104. Marks: Pigmentary abnormality in children congenitally deaf following maternal German measles.
The Brit. Journ. of Ophthalm. 31/2, 119 (1947).
Ref. Ped. Vol III, 2, 95 (1949).
105. Martini: Virosis maternay malformaciones fetales.
El problema del aborto provocado.
Ostetr. y Gynecol. Latino-Amer. 12, 271, 357, 422 und 495 (1954).
106. Martius: Strahlentherapie, 24, 1 (1926).
107. Martius: Ovarialbestrahlung und Nachkommenschaft.
Aus: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, 35 (1926).
108. Mauttner: Über Mumpstaubheit.
Wiener med. Wschr. 2089 (1911).
109. Mayer, J.B.: Die Embryopathia diabetica.
Z. Kinderheilk. 71, 183 (1952).
110. Mayer, J.B.: Kinder diabetischer Mütter.
Z. Kinderheilk. 4, 368 (1952-53).
111. McClintock und Sewell: Thyroid disease in Pediatrics.
Med. Ann. Distr. Columbia 25, 419 (1956).
112. McIntosh, Merritt, Richards, Samuels und Bellows: The incidence of congenital malformations: a study of 5 964 pregnancies.
Pediatrics 14, 505 (1954).
113. Meltzer: J. Am. Med. Ass. 161, 1253 (1956).
Aus: Med. Periskop Ingelheim 6, 128 (1956).
114. Meyer: Münchn. med. Wschr. 901 (1912).
115. Minkowsky und Giroud, A.: Répercussion des déficiences alimentaires sur le fœtus.
Le Journal Med. Francais Paris 31, 1(1948)

116. Mita, Shigeru: Malformations of the new born infants.
J.Jap.Obster. a Gynecol.Soc. 1, 301 (1954).
117. Müller, H K. und Schäffer:
Über Embryopathia rubéolosa.
55. Tag. der Dtsch.Ophth.Heidelberg (1949).
Ref.Monatsbl.f.Augenheilk. 115, 427 (1949).
118. Murray: Deafness following maternal rubella.
The.Med.Journ.of Australia, 36, 5, 126 (1949).
119. Nager: Histologische Ohruntersuchungen bei Kindern
nach mütterlicher Rubella.
Practica oto-rhino-laryng. XIV, 6 (1952).
120. Neuweiler: Über die Versorgungslage und den Bedarf an
Vit.₆ bei Graviden.
Schweiz.Med.Wschr. 30, 883 (1954).
121. Nordmann und Schoedel:
Angeborene Hautdefekte und ihre Bedeutung für
die Missgestaltung der Frucht.
Jahrb.f.Kinderheilk. 136, 177 (1932).
122. Nowak: Zbl.f.Gynäk.1313 (1950).
123. Nürnberger: Strahlentherapie 24, 1 (1926), Vortrag.
124. Otto: Über eine ausserordentliche örtliche Zunahme
an nichterblichen Missbildungen und ihre Ätiologie.
Zbl.inn.Med. 7, 647 (1952).
125. Pache: Pädiatrie.
Münch.med.Wschr. 48 (1951).
126. Pache: Zur Systematik der pränatalen Keimschäden.
Münch.med.Wschr. 1593 (1952).
127. Pasma: Het verband tussen krop en aangeboren gebreken.
Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde,
Haarlem, 4, 45 (1948).

128. Patrick: The med. Journ. of Australia 1, 14, 421 (1948).
129. Pende: Embriopatie, auxopatie, endocrinoneuropsicopatie, associate.
Fol. endocrinol. Pisa 7, 525 (1954).
130. Perera: Amer. Journ. of Ophthalm. 28, 186 (1945).
131. Pflaum: Anoxia fetal y del recién nacido.
Semana méd. 3086, 304 (1953).
132. Piccione: Deficiente alimentazione materna e malconformazioni congenite fetali.
Rassegna di 418 casi osservati dal 1936 al 1950.
Clin. ostetr. e ginecol. 57, 24 (1955).
133. Pitt: Congenital malformations and maternal rubella.
Med. J. Austral I, 233 (1951).
134. Pozdnjakova: Ein schwer diagnostizierbarer Fall von multiplen Missbildungen bei einem Kind.
Sovet. Med. Moskau 19, 9, 80 (1955).
135. Prendergast: Arch. of Ophthalm. 35, 39 (1946).
136. Reed, Briggs und Martin: Congenital glaucoma, deafness, mental deficiency, and cardiac anomaly following attempted abortion.
Journ. of Paediatr. 46, 182 (1955).
137. Reese: Amer. Journ. Ophthalm. 27, 483 (1944).
138. Rehm: Der gegenwärtige Stand der Frage der Keim-schädigung durch Röntgenstrahlen.
Diss. München (1936).
139. Rindge: Poliomyelitis in pregnancy. A report of 79 cases in Connecticut.
New England J. of Med. 256, 281 (1957).
140. Ritala: Statistische Tafeln.

141. Rones: M. Ann. Distr. of Columbia 13, 285 (1944).
142. Rübsaamen: Missbildungen durch Sauerstoffmangel im Experiment und in der menschlichen Pathologie. Naturwiss. 42, 319 (1955).
143. Rübsaamen und Leder: Zu den Ursachen menschlicher Missbildungen. Beitr. Path. Anat. 115, 348 (1955).
144. Sansone e Zunin: Embriopatie sperimentali da deficienza di acido folico nel ratto, prodotte mediante somministrazione di aminopterina. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 29, 1697 (1953).
145. Sauerbrei: Fetale Mikrozephalie durch Unterdruckbehandlung einer Graviden in der Klimakammer. Kinderärztl. Praxis, Leipzig, 25, 490 (1957).
146. Schachter: Cataracte congénitale et idiotie, comme embryopathie rubéoleuse. Praxis Bern 38, 19 (1949).
147. Schachter: Embryopathies gestatives infectieuses. Praxis Bern 322 (1954).
148. Schleissner: Chemische Antikonzipientien als eine Ursache des Minderwuchses. Kinderärztl. Praxis 4, 4 (1933).
149. Schmeiser: Über Poliomyelitis in der Schwangerschaft. Aus: Das Deutsche Gesundheitswesen 6, 1, 12 (1951).
150. Schwarz: Ererbte Taubheit.
151. Simpson, Hempelmann und Fuller: Radiology 64, 840 (1955).
Ref. Med. Periskop Ingelheim 6, 130 (1956).
152. Stewart, Webb, Giles, Hewitt: Lancet 271, 447 (1956).
Ref. Med. Periskop Ingelheim 6, 130 (1956).

153. Sundal: Congenital malformations. Etiology of the non-hereditary forms.
Pediatr. Univ. Klin. Bergen. Nord. Med. 50, 991 (1954).
154. Swan: Med. Journ. Australia II 33, 889 (1946).
155. Swan und Tostevin:
Med. Journ. Australia 1, 645 (1946).
156. Szász, Czinkotszky, Tzikajló und Hegedus:
Die Bedeutung der Hepatitis epidemica für die Missbildung des Fetus.
Orv. Hertil 1073 (1955).
157. Tavares: Brevi osservazioni personali sul labbro leporini e sulle fenditure palatine congenite.
Lattante 26, 617 (1951).
158. Thalhammer: Pränatale Pathologie.
Wiener klin. Wschr. 1001 (1953).
159. Thalhammer: Über die Beziehung von pathologischen Schwangerschaftszuständen zu pränatalen Entwicklungsstörungen.
Zbl. Geburtshilfe 140, 276 (1954).
160. Thalhammer: Über die exogene Genese angeborener Störungen, insbesondere des Skeletts.
Beilageheft Zbl. Orthop. 86, 40 (1955).
161. Thalhammer und Heller-Szöllösy:
Exogene Bildungsfehler ("Missbildungen") durch Lostinjektion bei der graviden Maus.
Z. Kinderhkl. 76, 351 (1955).
162. Thiersch: Amer. Journ. Obstetr. Gyn. 63, 1298 (1952).
Ref. Med. Periskop Ingelheim 6, 128 (1956).
163. Töndury: Zum Problem der Embryopathia rubeolosa.
Dtsch. Med. Wschr. 76, 33/34, 1029 (1951).
164. Töndury: Erkrankt der Fötus bei Graviditätspoliomyelitis?
Dtsch. Med. Wschr. 77, 40, 1211 (1952).

165. Töndury: Die kritischen Phasen in der Embryonalentwicklung und ihre Störung durch chemische Faktoren und Viren.
Schweiz. Naturforsch. Ges. Zürich 101, 93 (1956).
166. Töndury: Erkrankt der Fetus bei Poliomyelitis in graviditate?
Schweiz. Med. Wschr. 87, 26, 809 (1957).
167. Turner: The syndrome in the infant resulting from maternal emotional tension during pregnancy.
Med. Journ. Australia I, 221 (1956).
168. Uhlig: Missbildung und Abtreibung.
Arch. Kinderheilk. 153, 255 (1956).
169. Uhlig: Missbildungen unerwünschter Kinder.
Ärztl. Wschr. 61 (1957).
170. Virchow: 2. Publikation 1867.
171. Vlyssides und Derbenagas:
Quelques recherches biochimiques sur les gestantes sous-alimentées, et leurs foetus débiles.
Bull. Fédérat. Soc. Gynéc. et Obstétr. 4, 982 (1952).
172. Wagner: Fortschritte der Röntgenstrahlen, 35, 10/60 (1924).
173. Wallgren: Bemerkungen zum Problem der Toxoplasmose sowie Viruserkrankheiten bei Schwangeren und ihren Einfluss auf den Foetus.
Ann. Paed. 171, 285 (1948).
174. Warkany: Die Ätiologie der congenitalen Missbildungen.
Advances in Paediatrics II, 1/60. Interscience Publishers Inc. New York (1947).
175. Warkany: Disturbance of embryonic development by maternal vitamin deficiencies.
J. Cellul. a Comp. Physiol. 43, I, 207 (1954).

176. Warkany: Über experimentelle Erzeugung angeborener Missbildungen bei Säugetieren.
Österr. Z. Kinderheilk. 10, 165 (1954).
177. Warkany: Congenital malformations and pediatrics. -
Pediatri. 19, 725 (1957).
178. Warkany und Kraser:
The role of genetics and other prenatal factors in disorders of childhood. Summary of round-table discussion. -
Pediatri. 18, 314 (1956).
179. Watteville de, Jürgens und Pfaltz:
Einfluss von Vitaminmangel auf die schwangere Frau und das Neugeborene.
Schweiz. Med. Wschr. 30, 875 (1954).
180. Wendt: Die Wirkung ionisierender Strahlen auf die Erbanlagen der Menschen.
Dtsch. Med. Wschr. 1397 (1956).
181. Werner: Arch. f. Gynäk. 129, 157 (1926).
182. Werthemann: Auswirkungen mütterlicher Infektionen auf die Frucht unter besonderer Berücksichtigung von Rubeolen und Toxoplasmose.
Ann. Paed. Basel 171, 4 (1948).
182. Wesselhoeft: Rubella (German measles) and congenital deformities.
The New England Journ. of Med. 240/7, 258 (1949).
183. Wiedemann: Ärtzl. Wschr. 5, 453 (1950).
184. Wiedemann: Schädigungen der Frucht in der Schwangerschaft.
Med. Wschr. 8, 141 (1955).
185. Wilson: Is there specificity of action in experimental teratogenesis?
Pediatri. 19, 755 (1957).

186. Wilson, Roth und Warkany:
An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A-deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation.
Amer.J.Anat. 92, 189 (1953).
187. Windorfer:
Zum Problem der Missbildungen durch bewusste Keim- und Fruchtschädigung.
Med.Klin. 293 (1953).
188. Winter:
Jahrb.f.Kinderheilk., LXXXI, 465 (1915).
189. Wintz:
Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, 35 (1926).
190. Wintz:
Sonderabdruck aus Zeitschr.f.Geburtshilfe und Gynäk. 102 (1932).
191. Wolf:
Zur Frage der exogenen Entstehung von angeborenen Missbildungen.
Monatsschr. f. Kinderheilk. 99, 4, 136.
192. Wolff:
Allgemeine Missbildungslehre und fetale Erkrankungen.
Brüning-Schwalbe: Handbuch der allg.Pathologie und der path.Anatomie des Kindesalters.
I (1912)
193. Ylppö:
Anoxie und Atemstörungen bei Föten und Neugeborenen.
Arch. Kinderheilk. 149, 110 (1954).
194. Zappert:
Über röntgenogene foetale Mikrocephalie.
Arch. Kinderheilk. 80, 48 (1927).
195. Zeder:
Fruchtschädigungen durch Röntgenstrahlen.
Arch.f. Kinderheilk. 37, 2 (1949).
196. Zewi:
Rubeola under gravidet och kongenitala missbildningar hos barnet.
Finska Läkaresäl Stockholm, 37, 9, 416 (1948).

197. Zunin e Borrone: Embriopatie da carenza di azido pantotenico.
Acta vitaminol. Milano, 8, 263 (1954).

Ergebenen Dank möchte ich Herrn Professor
Dr. Gerhard WEBER für die freundliche
Überlassung des Themas sagen.

Herrn Privatdozenten Dr. Theodor HELLBRÜGGE
danke ich herzlich für Hilfe, Anregung und Rat.

Lebenslauf

Am 13. Oktober 1923 wurde ich in Paderborn als Tochter des Fabrikbesitzers Theodor Siewka und seiner Ehefrau Anna Maria geb. Frigge geboren.

Nach vierjährigem Besuch einer Unnaer Volksschule trat ich Ostern 1934 dortselbst in die Städt. Oberschule für Mädchen (sprachl. Form) ein, an der ich am 23.3.42 meine Reifeprüfung ablegte.

Nach 6-monatigem für das Medizinstudium geforderten Krankenpfordienst in Klagenfurt und nach insgesamt einjährigem Studenten-Ausgleichsdienst in Regensburg und Berlin konnte ich mit dem Wintersemester 1943/44 in Marburg an der Lahn mein Medizinstudium beginnen. Dort machte ich nach zwei Semestern -Oktober 1944- mein Vorphysikum und im August 1947 an der Erlanger Universität mein Physikum. Die letzten Semester studierte ich in München und legte dort am 26.7. 1950 mein medizinisches Staatsexamen ab.

Im Anschluss daran war ich in der I.Universitäts-Frauenklinik und später in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke, München, ärztlich tätig.

Am 26.7.1951 habe ich in München Dr.med.Eduard J. Weig geheiratet, am 18.7.1952 wurde uns ein Sohn geboren, am 4.5.1954 und am 8.7. 1956 kamen unsere Töchter zur Welt. Wegen unserer drei kleinen Kinder und durch die Folgen eines 1955 erlittenen sehr schweren Unfalls konnte ich meinen Beruf vorübergehend nicht ausüben.

